МАТЕРИАЛЫ VI КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ И III КОНГРЕССА ТРАНСФУЗИОЛОГОВ РОССИИ 21-23 АПРЕЛЯ 2022 ГОДА
МОСКВА

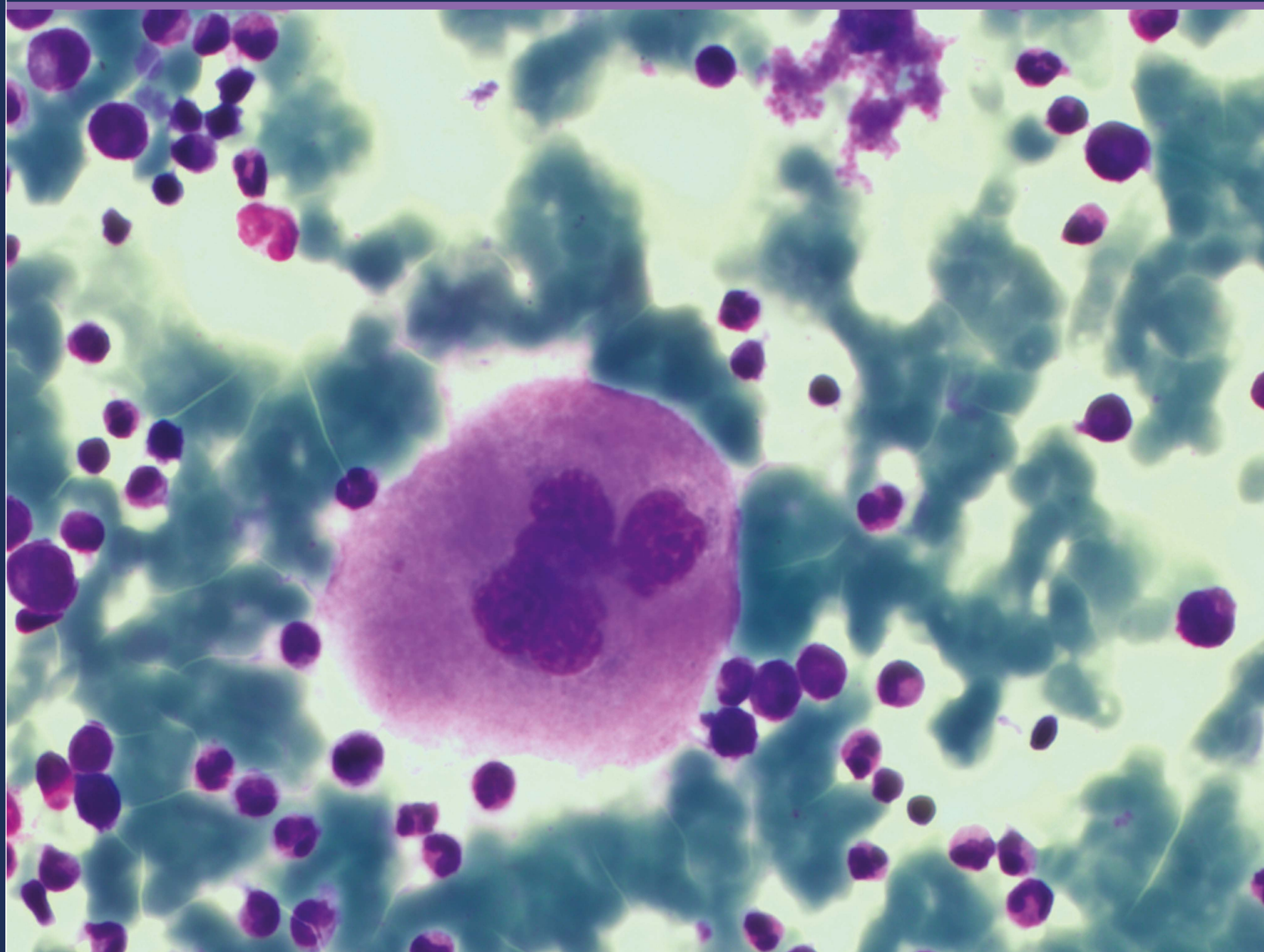
ISSN (Print) 0234-5730
ISSN (Online) 2411-3042

ФГБУ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ МИНЗДРАВА РОССИИ
НАЦИОНАЛЬНОЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

ГЕМАТОЛОГИЯ И ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ
67.2. 2022

RUSSIAN JOURNAL OF HEMATOLOGY AND TRANSFUSIOLOGY
(GEMATOLOGIYA I TRANSFUSIOLOGIYA)



ГЕМАТОЛОГИЯ И ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ 67.2. 2022
RUSSIAN JOURNAL OF HEMATOLOGY AND TRANSFUSIOLOGY

VI Конгресс Гематологов России

III КОНГРЕСС **ТРАНСФУЗИОЛОГОВ** РОССИИ

ЧЛЕНЫ ОРГАНИЗАЦИОННОГО КОМИТЕТА ОБЪЕДИНЕННОГО VI КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ РОССИИ И III КОНГРЕССА ТРАНСФУЗИОЛОГОВ РОССИИ:

Мурашко Михаил Альбертович – Министр здравоохранения Российской Федерации, член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук (председатель);

Скворцова Вероника Игоревна – Руководитель Федерального медико-биологического агентства, член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук (председатель);

Паровичникова Елена Николаевна – Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук (председатель);

Гапонова Татьяна Владимировна – Первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный внештатный специалист трансфузиолог Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат медицинских наук (председатель);

Фисенко Виктор Сергеевич – Первый заместитель Министра здравоохранения Российской Федерации, кандидат фармацевтических наук;

Семенова Татьяна Владимировна – Заместитель Министра здравоохранения Российской Федерации, кандидат медицинских наук (сопредседатель);

Каракулина Екатерина Валерьевна – Директор Департамента организации медицинской помощи и санаторно-курортного дела Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат медицинских наук;

Коробко Игорь Викторович – Директор Департамента науки и инновационного развития здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор, доктор биологических наук (сопредседатель);

Куликова Инна Борисовна – Директор Департамента организации экстренной медицинской помощи и управления рисками здоровью Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Каприн Андрей Дмитриевич – Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, директор МНИОИ имени П.А. Герцена, главный внештатный специалист онколог Минздрава России, Президент Ассоциации онкологов России, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, академик РАО (сопредседатель);

Румянцев Александр Григорьевич – Президент ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Президент Национального общества детских гематологов и онкологов академик РАН, профессор, доктор медицинских наук (сопредседатель);

Поддубная Ирина Владимировна – Заведующий кафедрой онкологии и паллиативной медицины им. академика А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, Председатель Российского общества онкогематологов, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук (сопредседатель);

Багненко Сергей Федорович – Ректор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук;

Новичкова Галина Анатольевна – Генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор, доктор медицинских наук (сопредседатель);

Троицкая Вера Витальевна – Первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат медицинских наук;

Кулагин Александр Дмитриевич – Директор Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им Р.М. Горбачевой заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. профессора Б.В. Афанасьева федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава России, главный внештатный специалист гематолог Минздрава России в Северо-Западном федеральном округе, профессор, доктор медицинских наук (сопредседатель);

Птушкин Вадим Вадимович – Заместитель главного врача по гематологии ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», главный внештатный специалист гематолог Департамента здравоохранения города Москвы, профессор, доктор медицинских наук;

Поспелова Татьяна Ивановна – Проректор по научной работе, заведующий кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей Новосибирского государственного медицинского университета, главный внештатный специалист гематолог Министерства здравоохранения Российской Федерации в Сибирском федеральном округе, профессор, доктор медицинских наук.

МАТЕРИАЛЫ ОБЪЕДИНЕННОГО VI КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ РОССИИ И III КОНГРЕССА ТРАНСФУЗИОЛОГОВ РОССИИ

ЖУРНАЛ «ГЕМАТОЛОГИЯ И ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ»

АДРЕС РЕДАКЦИИ:
125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
e-mail: troitskaya.v@htjournal.ru
Научный редактор Галстян Г. М.
Корректор Зелексон Л. А.
Верстка Юнина О. А.
Дизайн Чулкова И. Г.

Формат 230x297 мм
Тираж 1200 экз.
Выход в свет: 30.03.2022
Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре РФ.
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-72666 от 16 апреля 2018 года
Издательство: ООО «НЭИКОН ИСП»,
115114, Москва, ул. Летниковская, д. 4, стр. 5, офис 2.4
тел./факс: +7 (499) 754-99-94
https://neicon.ru/

Объединенный каталог «Пресса России»: индекс 41284
Подписка через интернет: www.pressa-rf.ru
Подписка на электронную версию журнала: elibrary.ru
Журнал открыт для ознакомления на сайте https://www.htjournal.ru/
ISSN 0234-5730 (Print)
ISSN 2411-3042 (Online)

Гематология и трансфузиология.
Russian Journal of Hematology and Transfusiology
(Gematologiya i Transfuziologiya)

© Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.





Глубокоуважаемые коллеги, друзья, участники Конгресса, читатели!

Этот выпуск журнала посвящен совместному VI Конгрессу гематологов и III Конгрессу трансфузиологов России. Безусловно, событие это — знаменательное. И суть его — в создании единого информационного пространства, формировании планов, обмене опытом, совместном творчестве и движении к нашей общей цели — сделать медицинскую помощь для пациентов с заболеваниями системы крови современной, качественной, доступной, основанной на последних научных исследованиях. Профессиональные сообщества, которые вовлечены в работу по профилю «гематология», — Национальное гематологическое общество, Российское общество онкогематологов, Ассоциация онкологов России, — объединяют свои усилия для выполнения координированной и слаженной работы.

Напомним, что Конгрессы российских гематологов проводятся с 2012 года, российских трансфузиологов — с 2019 года. Само слово «конгресс» в переводе с латыни означает «идти вместе», и, по традиции, на три дня в Москве соберутся гематологи и трансфузиологи со всех уголков нашей страны, чтобы обсудить важнейшие вопросы по всем профильным направлениям — от организации гематологической и трансфузиологической службы до тонких нюансов биологической науки.

Мы очень рады, что в 2022 году Конгресс проходит в очном формате, а темы докладов охватывают все области гематологии и трансфузиологии: донорство крови и костного мозга, лейкемии, лимфомы, гемофилия, редкие болезни, биологические науки, лабораторные исследования, CAR-T-терапия, клинические испытания компонентов крови, организация здравоохранения. Кроме этого, будут проведены экспертные советы по фокусным проблемам: создание регистра доноров костного мозга, мастоцитоз, ИТП, ТТП, острые миелоидные лейкозы. Иностранные лекторы, которые не смогут присутствовать лично, представят свои выступления в записи. Выступления лекторов будут транслироваться онлайн на платформе http://hematology2022.ru, а затем модераторы проведут совместные дискуссии. Таким образом, будет создана единая интеллектуальная среда, которая так важна для развития науки.

В Конгрессе примут участие и фармацевтические компании. Для них это площадка, где они могут представить свои достижения и новые лекарственные препараты.

В пленарном заседании фокус будет сделан на иммунотерапию, современные клеточные технологии, которые в России используются пока лишь в нескольких крупных центрах. Одна из ключевых задач на будущее — масштабировать этот опыт. В стране необходимо создать сеть экспертных гематологических центров, которые не только владеют трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток, современными клеточными технологиями, но и выполняют весь спектр научно-диагностических, лечебных мероприятий, умеют выхаживать больных, купировать возможные осложнения, анализируют и синтезируют весь массив ключевой информации, который должен быть использован для создания Российских клинических рекомендаций.

Впервые Конгресс гематологов объединен с Конгрессом трансфузиологов России. Неслучайно «гематология и переливание крови» до сих пор существует как единая научная специальность. Основные потребители трансфузионных сред — гематологи. У гематологов и трансфузиологов много общих тем, которые мы будем обсуждать на площадке Конгресса. К примеру, новейшая CAR-T-терапия невозможна без трансфузиологической службы, и мы объединились, чтобы идти вместе. Общие для нас темы — клинические рекомендации по переливанию крови, получение и заготовка CAR-T-клеток, ведение регистра доноров костного мозга и т.д. Особое внимание будет уделено административной составляющей, связке «наука — образование — врачебная деятельность».

Отдельное заседание будет посвящено работе НМИЦ, способам взаимодействия с субъектами РФ, новым планам, необходимым изменениям. Наш центр — своего рода дирижер гематологической службы, а его основные функции — аналитика и синтез работы региональных служб, важная организационно-методическая работа.

Для научных исследований никогда не бывает легких времен, но несомненно одно: совместная работа дает нам возможность развиваться. Как известно, будущее рождается в настоящем. И сегодня наша задача — найти точки соприкосновения с самыми разными специалистами, чтобы вместе двигаться вперед.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ ОРГАНИЗАЦИОННОГО КОМИТЕТА VI КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ РОССИИ, ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА «ГЕМАТОЛОГИЯ И ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ»

генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, доктор медицинских наук

Паровичникова Е.Н.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ ОРГАНИЗАЦИОННОГО КОМИТЕТА III КОНГРЕССА ТРАНСФУЗИОЛОГОВ РОССИИ

первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Гапонова Т.В.

СОДЕРЖАНИЕ

Материалы докладов VI конгресса гематологов и III конгресса трансфузиологов России

Абрамова А. В., Капранов Н. М., Давыдова Ю. О., Лучкин А. В., Фидарова З. Т., Гальцева И. В., Михайлова Е. А.
Динамика субпопуляционного состава Т-клеток у больных апластической анемией в процессе иммуносупрессивной терапии в зависимости от ответа на лечение..... 19

Азимова М. Х., Костин А. И., Виноградов И. А., Камалова А. Р., Буланов А. Ю., Боровкова Н. В.
Применение концентрата тромбоцитов в многопрофильном стационаре..... 19

Аль-Ради Л. С., Моисеева Т. Н., Смирнова С. Ю., Якутик И. А., Желнова Е. И., Барях Е. А., Галстян Г. М.
Дополнительная терапевтическая опция в лечении пациентов с ВКЛ — применение ингибитора BRAF-киназы..... 20

Аршанская Е. Г., Виноградова О. Ю., Птушкин В. В.
Вакцинация против Sars-Cov-2 пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией на терапии Элизария: данные МГГЦ ГКБ им. С.П. Боткина..... 20

Афанасьева К. С., Бакин Е. А., Пирогова О. В., Морозова Е. В., Бархатов И. М., Гиндина Т. Л., Смирнова А. Г., Моисеев И. С., Бондаренко С. Н., Кулагин А. Д.
Прогностическая модель и факторы риска рецидива после аллогенной трансплантации стволовых клеток у взрослых пациентов с Ph-позитивным острым лимфобластным лейкозом..... 21

Ахмедов М. И., Клясова Г. А., Паровичникова Е. Н., Кузьмина Л. А., Васильева В. А., Дроков М. Ю., Довыденко М. В., Дмитрова А. А., Попова Н. М., Конова З. В., Никифорова Н. М., Королева О. М., Михальцова Е. Д., Куликов С. М., Федорова А. В.
Инфекции кровотока в фазу до приживления после первых и повторных трансплантаций аллогенных гемопоэтических стволовых клеток..... 22

Бархатов И. М., Садыков А. М., Карпунина У. Д., Зубаровская Л. С., Кулагин А. Д.
Оценка взаимосвязи изменения длины теломер клеток донорского происхождения и кинетики восстановления гемопоэза после алло-ТГСК..... 23

Беловежец Т. Н., Горчаков А. А., Кулемзин С. В.
Создание и анализ эффективности CAR Т-клеток, специфичных одновременно к CD19 и CD20..... 23

Бейнарович А. В., Алянский А. Л., Федорова Л. В., Афанасьева К. С., Чекалов А. М., Бакин Е. А., Иванова Н. Е., Власова Ю. Ю., Морозова Е. В., Быкова Т. А., Паина О. В., Осипова А. А., Смирнова А. Г., Певцов Д. Э., Эстрина М. А., Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.
Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от неродственных доноров костного мозга из российского регистра..... 24

Белякова В. В., Чумак А. А., Майорова О. А., Киселева А. А., Кравчук О. А., Мишакина С. В., Донская О. В., Данилец В. В.
Применение генетического тестирования в сложных случаях определения резус-принадлежности..... 24

Богураев Е. А.
Непрямая калориметрия при проведении нутритивной поддержки у пациентов онкогематологического профиля..... 25

Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Морозова Е. В., Власова Ю. Ю., Смирнова А. Г., Афанасьева К. С., Бейнарович А. В., Рогачева Ю. А., Синяев А. А., Смыкова О. Г., Юровская К. С., Цветков Н. Ю., Канунников М. М., Волков Н. П., Эстрина М. А., Бархатов И. М., Гиндина Т. Л., Кулагин А. Д.
Аллогенная ТГСК у взрослых пациентов с резистентным течением ОМЛ..... 25

Бренинг К. Р., Итов А. Б., Казакова А. Н., Тимофеева Н. М., Солдаткина О. И., Зеркаленкова Е. А., Волчков Е. В., Абугова Ю. Г., Мякова Н. В.
Прогностическое значение мутаций гена TP53 у пациентов детского возраста с лимфомой Беркитта..... 26

Бутина Е. В., Шерстнев Ф. С., Максимов О. Д.
Генетическая предрасположенность к развитию HLA-аллоиммунизации у реципиентов компонентов крови..... 26

Бутолина М. А., Целоусова О. М., Попонина Е. А., Пестрикова А. О.
Определение колониеобразующей способности клеток костного мозга при нейтропении у детей..... 27

Виноградова О. Ю., Черников М. В., Неверова А. Л., Кочкарева Ю. Б., Катрышева Н. Д., Птушкин В. В.
Динамика эпидемиологических показателей множественной миеломы и хронического лимфолейкоза в Москве в период пандемии COVID-19..... 27

Виноградова О. Ю., Панкрашкина М. М., Шихбабаева Д. И., Черников М. В., Неверова А. Л., Кобзев Ю. Н., Муха Л. А., Иванова В. Л., Птушкин В. В.
Опыт применения таргетной терапии при первичном и вторичном миелофиброзе..... 28

Виноградова О. Ю., Панкрашкина М. М., Черников М. В., Муха Л. А., Неверова А. Л., Перова В. П., Шихбабаева Д. И., Птушкин В. В.
Результаты наблюдения без терапии больных иммунной тромбоцитопенией с полным ответом на лечение агонистами тромбопоэтиновых рецепторов при резистентности к предшествующему лечению..... 29

Владовская М. Д., Бакин Е. А., Потапов С. Б., Саенко Л. Ф., Коробенков Е. А., Моисеев И. С., Зубаровская Л. С., Кулагин А. Д.
Опыт внедрения госпитального регистра ТГСК в медицинскую информационную систему. Подходы, возможности, проблемы..... 30

Габеева Н. Г., Королева Д. А., Бадмажапова Д. С., Татарникова С. А., Беляева А. В., Гармаш А. С., Обухова Т. Н., Ковригина А. М., Звонков Е. Е., Паровичникова Е. Н.
Протокол R-mNHL-BFM-90 в комбинации с таргетными препаратами в первой линии терапии «double-hit» лимфомы (DHL)..... 30

Галимов М. Л., Попкова Н. Г.
Расследование случаев посттрансфузионных осложнений ВИЧ-инфекции и обеспечение инфекционной безопасности в учреждениях службы крови Свердловской области..... 31

Гаврилина О. А., Воробьев В. И., Васильева А. Н., Дубов В. С., Дубов С. К., Гурьянова М. А., Бутаев Л. С., Сухарева А. М., Гаврилова Л. В., Торопова И. Ю., Попова М. О., Синяев А. А., Капланов К. Д., Петренко А. А., Гришунина М. Е., Самойлова О. С., Очирова О. И., Челышева Е. Ю., Аль-Ради Л. С., Свешникова Ю. В., Рахмани А. Ф., Шуваев В. А., Чабаева Ю. А., Гилязитдинова Е. А., Егорова Е. К., Ладыгина Е. А., Кунст М. А., Пантелеева О. Л., Барышникова Д. В., Паровичникова Е. Н., Закурдаева К. А.
Данные промежуточного анализа регистра CHRONOS 19: COVID-19 у пациентов с заболеваниями системы крови в России..... 31

Гаврилина О. А., Исинова Г. А., Котова Е. С., Троицкая В. В., Гальцева И. В., Обухова Т. Н., Кузьмина Л. А., Гришунина М. Е., Самойлова О. С., Лапин В. А., Бондаренко С. Н., Фокина Е. С., Константинова Т. С., Свешникова Ю. В., Зинина Е. Е., Антипова А. С., Баранова О. Ю., Капланов К. Д., Борисенкова Е. А., Чабаева Ю. А., Куликов С. М., Паровичникова Е. Н.
Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови не улучшает прогноз у больных с Т-клеточными острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ)/лимфомами (ЛБЛ) по данным многоцентрового проспективного рандомизированного исследования «ОЛЛ-2016»..... 32

Гаджиева Э. П., Челышева Е. Ю., Никитин А. Г., Шухов О. А., Туркина А. Г., Куцев С. И.
Поиск маркеров неудачи терапии хронического миелоидного лейкоза ингибиторами тирозинкиназ при помощи массового параллельного секвенирования..... 32

Гиршова Л. Л., Будаева И. Г., Шатилова А. А., Моторин Д. В., Миролюбова Ю. В., Богданов К. В., Писоцкая О. С., Никулина Т. С., Горюнова Е. Н., Петров А. В.[1], Вабищевич Р. И., Иванов В. В., Осипов Ю. С., Роговая Ю. Д., Алексеева Ю. А., Зарицкий А. Ю.
Терапия ОМЛ пациентов пожилого возраста с выраженной коморбидностью: использование комбинированного режима «Венетоклакс и Азацитидин». Опыт одного центра..... 33

Головкина Л. Л., Каландаров Р. С., Стремоухова А. Г., Пушкина Т. Д., Хасигова Б. Б., Кузьмина Л. А., Васильева В. А., Паровичникова Е. Н.
Молекулярные методы в идентификации истинной групповой принадлежности больных заболеваниями системы крови перед алломиелотрансплантацией и доноров гемопоэтических стволовых клеток..... 34

Гончарова М. И., Зеркаленкова Е. А., Солдаткина О. И., Дёмина И. А., Казакова А. Н., Попов А. М.
Молекулярно-генетический профиль ВП-ОЛЛ у детей с поверхностной экспрессией TSLPR..... 35

Грицаев С. В., Жук А. С., Кострома И. И., Аксенова А. Ю., Лада А. Г., Зотова И. В., Качкин Д. В., Гарифуллин А. Д., Волошин С. В., Степченкова Е. И., Павлов Ю. И.
Генетическая пластичность клеток множественной миеломы..... 35

Гурьянова М. А., Шухов О. А., Челышева Е. Ю., Петрова А. Н., Быкова А. В., Немченко И. С., Гаврилова Л. В., Абдуллаев А. О., Степанова Е. А., Судариков А. Б., Цыба Н. Н., Куликов С. М., Кохно А. В., Туркина А. Г.
Предварительные результаты проспективного наблюдения за больными хроническим миелоидным лейкозом с глубоким молекулярным ответом на терапии сниженными дозами ингибиторов тирозинкиназ с последующей отменой лечения..... 36

Данилова В. А., Куликов А. В.
Особенности «протокола массивной трансфузии» в акушерстве.....37

Двирнык В. Н., Кохно А. В., Бидерман Б. В., Судариков А. Б., Наумова И. Н., Чулкова А. А., Обухова Т. Н., Паровичникова Е. Н.
Исследование генетического профиля с помощью таргетной NGS-панели у больных миелодиспластическим синдромом без избытка бластов и с кольцевыми сидеробластами.....37

Долгов О. И., Роднева Ю. А., Баранова И. Б., Попова М. О., Николаев И. Ю., Пинегина О. Н., Кондрашов М. А., Зайцева А. Н., Швецов А. Н., Быкова Т. А., Паина О. В., Голощапов О. В., Бондаренко С. Н., Зубаровская Л. С., Климко Н. Н., Карпищенко С. А., Кулагин А. Д.
Хирургический опыт лечения инвазивных микозов верхних дыхательных путей у гематологических пациентов и пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2.....38

Донсков С. И., Зубарева Л. М., Михайлова Н. М., Васильев Н. И., Белякова В. В., Майорова О. А., Гусаченко Л. А., Зиновьева А. В.
Частота аллоиммунизации антигеном Rho(D) как критерий качества гемотрансфузионной терапии.....38

Дроков М. Ю., Дубняк Д. С., Яцык Г. А., Киреева А. А., Пырикова О. В., Кузьмина Л. А., Попова Н. Н., Васильева В. А., Старикова О. С., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.
Применение ультразвуковой диагностики при кишечной форме реакции «трансплантат против хозяина».....39

Дубинкин И. В., Калмыкова О. С., Тихомиров Д. С., Туполева Т. А., Климова Н. А., Гапонова Т. В.
Клинический случай аллоиммунизации реципиента с парциальным антигеном резус DVII.....39

Звонков Е. Е., Королева Д. А., Габеева Н. Г., Щецова О. О., Ковригина А. М., Клясова Г. А., Губкин А. В., Галстян Г. М., Паровичникова Е. Н.
Результаты терапии больных первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомой центральной нервной системы (ПДВККЛ ЦНС) по протоколу «CNS-2015».....40

Зеркаленкова Е. А., Казакова А. Н., Солдаткина О. И., Михайлова Е. В., Ольшанская Ю. В.
Цитогенетическая и молекулярно-генетическая характеристика рецидивов Т-ОЛЛ у детей.....41

Зозуля Н. И., Яковлева Е. В., Димитриева О. С., Лихачева Е. А., Андреев Н. В.
Прорывы в лечении пациентов с гемофилией.....42

Калмыкова О. С., Дубинкин И. В., Демидова Е. С., Климова Н. А., Гапонова Т. В.
Формирование и применение банка редких фенотипов эритроцитов кадровых доноров в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.....42

Калужская К. В., Поляков Ю. Ю., Барях Е. А., Желнова Е. И., Мисюрина Е. Н., Яцков К. В., Кочнева О. Л., Самсонова И. В., Лысенко М. А., Чуднова Т. С., Гемджян Э. Г.
Терапия и внутрибольничная общая выживаемость больных заболеваниями крови с нейтропенией 4-й степени с присоединившейся коронавирусной инфекцией.....43

Конова З. В., Паровичникова Е. Н., Гальцева И. В., Капранов Н. М., Давыдова Ю. О., Куликов С. М., Дроков М. Ю., Попова Н. Н., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Савченко В. Г.
Неблагоприятное влияние минимальной остаточной болезни на результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с острым миелоидным лейкозом.....44

Королева Д. А., Щецова О. О., Дроков М. Ю., Габеева Н. Г., Рогожкина Д. С., Гармаш А. С., Татарникова С. А., Смольянинова А. К., Бадмажапова Д. С., Беляева А. В., Васильева В. А., Челмаков А. М., Бидерман Б. В., Абрамова Т. В., Обухова Т. Н., Ковригина А. М., Галстян Г. М., Судариков А. Б., Гальцева И. В., Двирнык В. Н., Клясова Г. А., Кузьмина Л. А., Звонков Е. Е., Паровичникова Е. Н.
Результаты проспективного исследования «ЛКМ-2016» у больных лимфомой из клеток мантии моложе 70 лет.....45

Костин А. И., Клычникова Е. В., Вахтель В. П., Сергеева Е. И., Набатчикова Н. А., Островская Е. А., Азимова М. Х., Симарова И. Б., Буланов А. Ю.
Клиническое применение и эффективность заготовки криопреципитата из патогенредуцированной плазмы.....45

Кохно А. В., Чабаева Ю. А., Михайлова Е. А., Троицкая В. В., Фидарова З. Т., Двирнык В. Н., Ковригина А. М., Обухова Т. Н., Куликов С. М., Паровичникова Е. Н.
Клинико-лабораторные особенности МДС, ОМЛ <30% и МДС/МПЗ в зависимости от патогенеза заболевания.....46

Куга П. С., Эстрина М. А., Кучер М. А., Барышев Б. А., Певцов Д. Э., Геворгян А. Г., Быкова Т. А., Паина О. В., Осипова А. А., Зубаровская Л. С., Кулагин А. Д.
Гемотрансфузионная терапия у пациентов детского возраста при проявлениях костномозговой недостаточности.....46

Кузнецов Ю. Н., Голубовская И. К., Быкова Т. А., Богомолова М. В., Лапина А. В., Чебыкина Д. А., Цветков Н. Ю., Садыков А. М., Морозова Е. В., Бархатов И. М., Гиндина Т. Л., Зубаровская Л. С., Байков В. В., Кулагин А. Д.
Трудности диагностики конституциональных синдромов костномозговой недостаточности у взрослых пациентов.....47

Куликов С. М., Чабаева Ю. А., Привалов С. Н., Малолеткина Е. С., Лазарева О. В., Паровичникова Е. Н.
Можно ли использовать данные Территориальных Фондов Обязательного Медицинского Страхования (ТФОМС) для мониторинга гематологических больных.....47

Курникова Е. Е., Кумукова И. Б., Гарлоева Ю. Н., Трахтман П. Е.
Адаптивная стратегия мобилизации и афереза ГСК у детей и подростков со злокачественными опухолями.....48

Лавришинец К. А., Двирнык В. Н., Захарько Е. И., Рыбкина Е. Б., Дрокова Д. Г., Наумова И. Н., Гаврилина О. А., Фидарова З. Т., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.
Изменения иммунофенотипа бластных клеток в рецидиве острого лейкоза.....49

Лазарева О. В., Малолеткина Е. С., Куликов С. М., Чабаева Ю. А., Цыба Н. Н., Гармаева Т. Ц., Паровичникова Е. Н.
Проблемы организации регистрации и учета пациентов с заболеваниями системы крови в Российской Федерации (РФ).....49

Латышев В. Д., Чавынчак Р. Б., Авербух О. М., Ковригина А. М., Лукина Е. А.
Терапия траметинибом при гистиоцитозе из клеток Лангерганса и болезни Эрдгейма — Честера у взрослых.....50

Ломаиа Е. Г., Шуваев В. А., Мартынкевич И. С., Фоминых М. С., Ефремова Е. В., Керсилова А. Е., Пошивай А. А., Карягина Е. В., Ильина Н. В., Дорофеева Н. В., Медведева Н. В., Климович А. В., Шнейдер Т. В., Степанова С. А., Сиордия Н. Т., Сбитякова Е. И., Лазорко Н. С., Точеная Е. Н., Заммоева Д. Б., Мерзликина О. В., Читанава Т. В., Матвиенко Ю. Д., Зарицкий А. Ю.
Факторы прогноза эффективности терапии ингибиторов тирозинкиназ в третьей линии терапии хронической фазы хронического миелолейкоза.....50

Лучкин А. В., Михайлова Е. А., Фидарова З. Т., Абрамова А. В., Гальцева И. В., Троицкая В. В., Давыдова Ю. О., Капранов Н. М., Никифорова К. А., Паровичникова Е. Н.
Длина теломер у больных апластической анемией как маркер эффективности иммуносупрессивной терапии и возможного развития клональных осложнений.....51

Магомедова А. У.
Многоцентровое рандомизированное контролируемое (сравнительное) открытое проспективное исследование по оценке эффективности программ R-DA-EPOCH-21 и R-mNHL-BFM-90 ± трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у нелеченых пациентов *de novo* диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой с признаками плохого прогноза — протокол ДВККЛ-2015. www.clinicaltrials.gov NCT02842931.....52

Макунина Э. А., Соловьев М. В., Фирсова М. В., Абакумова А. В., Мамаева Е. А., Старцев А. А., Хышова В. А., Гальцева И. В., Сурин В. Л., Менделеева Л. П.
Влияние экспрессии гена MAGE-C1 на показатели выживаемости без прогрессии больных множественной миеломой после ауто-ТГСК.....54

Малеева А. В., Дроков М. Ю., Сердюк Я. В., Шакирова Н. Т., Теляшов М. А., Камельских Д. В., Спицын В. К., Гапонова Т. В., Паровичникова Е. Н., Ефимов Г. А.
Фенотипическое разнообразие специфичных Т-лимфоцитов в клеточном продукте для терапии ЦМВ-инфекции.....54

Малолеткина Е. С., Лазарева О. В.
Нормативно-правовое регулирование гематологической службы Российской Федерации.....55

Мангасарова Я. К.
Терапия пациентов с первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфомой.....55

Мангасарова Я. К., Моисеева Т. Н., Бабаева Ф. Э., Горенкова Л. Г., Фастова Е. А., Нестерова Е. С., Мисюрина А. Е., Марголин О. В., Магомедова А. У., Кравченко С. К.
Терапия ингибиторами контрольных точек PD-1 в комбинации с BeGEV у пациентов с рецидивом и рефрактерным течением классической лимфомы Ходжкина.....56

Менделеева Л. П., Соловьев М. В., Фирсова М. В., Макунина Э. А., Старцев А. А., Мамаева Е. А., Абакумова А. В., Крайзман А. А., Арутюнян Н. К.
COVID-19 у больных множественной миеломой (одноцентровое когортное исследование).....56

Моисеев И. С., Дроков М. Ю., Китаева Ю. С.З, Барабанщикова М. В., Рудакова Т. А., Афанасьева К. С., Морозова Е. В., Власова Ю. Ю., Попова Н. Н., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Бондаренко С. Н., Константинова Т. С.З, Паровичникова Е. Н., Кулагин А. Д.
Рандомизированное исследование применения циклофосфамида в комбинации с руксолитинибом в сравнении с циклофосфамидом в комбинации с ингибиторами кальциневрина и микофенолатом мофетилом в профилактике реакции «трансплантат против хозяина» (PTCyRuxo)..... 57

Молостова О. О., Шелихова Л. Н., Першин Д. Е., Попов А. М., Музалевский Я. О., Казаченок А. С., Курникова Е. Е., Новичкова Г. А., Масчан А. А., Масчан М. А.
CD19 CAR-T терапия у детей с рецидивами и рефрактерными формами В-линейного ОЛЛ..... 57

Момот А. П., Мамаев А. Н.
Проблемные вопросы, связанные с определением уровня D-димера и стандартизацией оценки данного маркера при внутрисосудистом свертывании крови..... 58

Моор Ю. В., Просвирина Н. В., Поспелова Т. И.
Анализ эффективности процедуры мобилизации гемопоэтических стволовых клеток у доноров в условиях дневного стационара ГБУЗ НСО «НКЦК»..... 59

Морозова Е. В., Коцелябина П. В., Цветков Н. Ю., Юровская К. С., Гиндина Т. Л., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.
Прогноз и результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с первичным и вторичным миелодиспластическим синдромом..... 59

Морозова Е. В., Барабанщикова М. В., Власова Ю. Ю., Юровская К. С., Гиндина Т. Л., Бархатов И. М., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.
Результаты терапии пациентов с продвинутыми фазами хронического миелолейкоза..... 60

Наумова К. В., Степанова Т. Ю., Кузьмина Т. П., Кривова С. П., Мордвинова Е. В.,
Важность диагностики эндотелиальной дисфункции у больных хроническим миелолейкозом..... 61

Никитина Т. П., Шевченко Ю. Л., Ионова Т. И., Мельниченко В. Я.
Психическое здоровье и профессиональное выгорание у медицинских работников, оказывающих помощь онкогематологическим больным, в условиях пандемии COVID-19..... 62

Никулина Е. Е., Рисинская Н. В., Смирнова С. Ю., Рыжикова Н. В., Бадмажапова Д. С., Габеева Н. Г., Звонков Е. Е., Фирсова М. В., Соловьев М. В., Судариков А. Б., Менделеева Л. П.
Опухолевые маркеры в сцДНК у пациентов с гемобластозами..... 62

Панкрашкина М. М., Виноградова О. Ю., Черников М. В., Шихбабаева Д. И., Кочкарева Ю. Б., Муха Л. А., Перова В. П., Птушкин В. В.
Эффективность переключения агонистов рецепторов тромбопоэтинов в случаях резистентности иммунной тромбоцитопении..... 63

Петинати Н. А., Дризе Н. И., Арапиди Г. П., Шендер В. О., Лагарькова М. А., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.
Различия в секретоме мультипотентных мезенхимных стромальных клеток эффективных и неэффективных при профилактике острой реакции трансплантат против хозяина..... 64

Петренко А. А., Комиссаров А. А., Кислова М. И., Дмитриева Е. А., Васильева Е. Ю., Виноградова О.Ю., Птушкин В. В., Никитин Е. А.
Характеристика раннего специфического гуморального и клеточного ответа против COVID-19 у пациентов с хроническим лимфолейкозом после вакцинации одной дозой Гам-КОВИД-Вак..... 65

Петренко А. А., Дмитриева Е. А., Кислова М. И., Никитин К. Е., Головко В. А., Баранова А. В., Виноградова О.Ю., Птушкин В. В., Никитин Е. А.
Значимое снижение частоты бактериальных инфекций во время пандемии COVID-19: побочный эффект режима самоизоляции..... 66

Петренко А. А., Кислова М. И., Дмитриева Е. А., Новикова Т. Ю., Кислицына М. А., Обухова Т. Н., Виноградова О.Ю., Никитин Е. А., Птушкин В. В.
Ибрутиниб и венетоклакс в терапии хронического лимфолейкоза с комплексным кариотипом..... 66

Петрова А. Н., Челышева Е. Ю., Шухов О. А., Быкова А. В., Немченко И. С., Гурьянова М. А., Цыба Н. Н., Судариков А. Б., Степанова Е. А., Мартынкевич И. С., Туркина А. Г.
Отдаленные результаты наблюдения больных хроническим миелолейкозом в ремиссии без лечения..... 67

Пономарев Р. В., Сысоева Е. П., Чавынчак Р. Б., Лягоскин И. В., Куликов С. М., Лукина Е. А.
Анализ продукции антител к имиглюцеразе на фоне длительной заместительной ферментной терапии болезни Гоше..... 68

Попкова Н. Г., Данилова В. А.
Механизмы вовлечения доноров крови в донорство костного мозга..... 69

Попова М. О., Рогачева Ю. А., Синяев А. А., Фомина Ж. Г., Пинегина О. Н., Спиридонова А. А., Голощапов О. В., Власова Ю. Ю., Морозова Е. В., Владовская М. Д., Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.
Протокол эмпирической антибактериальной терапии, основанный на колонизации в период до приживления при алло-ТГСК: результаты проспективного исследования..... 69

Попова М. О., Чекалов А. М., Цыганков И. В., Рогачева Ю. А., Волков Н. П., Бейнарович А. В., Лепик К. В., Демченкова М. В., Григорьева М. В., Шнейдер Т. В., Успенская О. С., Потапенко В. Г., Медведева Н. В., Зюзгин И. С., Колесникова М. А., Поспелова Т. И., Зинина Е. Е., Мясников А. А., Капланов К. Д., Ксензова Т. И., Дзола С. С., Павлюченко Е. С., Самойлова О. С., Михайлова Н. Б., Байков В. В., Кулагин А. Д.
Неходжкинские лимфомы на фоне ВИЧ-инфекции: результаты российского многоцентрового исследования..... 70

Пшеничникова О. С., Сурин В. Л., Сац Н. В., Яковлева Е. В., Димитриева О. С., Зозуля Н. И.
Мутационный спектр гена F11 у пациентов с гемофилией С в России..... 70

Решетова А. И., Бадаев Р. Ш., Заммоева Д. Б., Бабенецкая Д. В., Гиршова Л. Л., Будаева И. Г., Точеная Е. Н., Вабищевич Р. Л., Петров А. В., Жукова Н. О., Кулемина О. В., Стругов В. В., Сиордия Н. Т., Ломаиа Е. Г., Алексеева Ю. А., Моторин Д. В.
Оценка влияния криоконсервации трансплантата на результаты аллогенной гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток..... 71

Рогачева Ю. А., Маркелов В. В., Попова М. О., Волкова А. Г., Николаев И. Ю., Пинегина О. Н., Игнатьева С. М., Богомолова Т. С., Волков Н. П., Бондаренко С. Н., Климко Н. Н., Кулагин А. Д.
Эпидемиология инвазивного аспергиллеза после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в реальной клинической практике: одноцентровое крупнокогортное исследование..... 72

Семочкин С. В., Зверева М. Д., Черкасова А. В., Мельников И. С., Сабурова О. С.2, Лунин В. В.1, Габбасов З. А.2
Роль мономерного С-реактивного белка как маркера костной деструкции у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой..... 72

Сидорова Ю. В., Смирнова С. Ю., Северина Н. А., Бидерман Б. В., Глинщикова О. А., Лукьяновна И. А., Кашлакова А. И., Судариков А. Б.
Мутации в гене DNMT3A на уровне ранних кроветворных предшественников ассоциированы с резистентным клональным гемопоэзом у пациентов с острым миелоидным лейкозом..... 73

Сидорова Ю. В., Бидерман Б. В., Городецкий В. Р., Рыжикова Н. В., Северина Н. А., Судариков А. Б.
Метод выбора при исследовании мутаций гена STAT3 при Т-клеточном лейкозе из больших гранулированных лимфоцитов: NGS или АС-ПЦР?..... 74

Синяев А. А., Янбухтина В. Р., Кулагин Е. А., Попова М. О., Рогачева Ю. А., Владовская М. Д., Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.
Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов после перенесенной инфекции, обусловленной коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19)..... 74

Соловьев М. В., Фирсова М. В., Макунина Э. А., Старцев А. А., Мамаева Е. А., Абакумова А. В., Менделеева Л. П.
Эффективность тандемной ауто-ТГСК у больных множественной миеломой (результаты одноцентрового ретроспективного исследования)..... 75

Спирин М. В., Галстян Г. М.
Применение катетеров, устанавливаемых через вены плеча, у больных заболеваниями крови..... 75

Старцев А. А., Соловьев М. В., Двирнык В. Н., Панасенко М. Н., Гальцева И. В., Капранов Н. М., Фирсова М. В., Макунина Э. А., Абакумова А. В., Мамаева Е. А., Менделеева Л. П.
Сопоставление экспрессии CD269, CD319 на опухолевых плазматических клетках костного мозга и циркулирующих в крови белков BCMA, SLAMF7 в дебюте множественной миеломы..... 76

Супрун Р. Н., Румянцева Ю. В., Мансурова Е. Г., Карачунский А. И.
Острый лимфобластный лейкоз у детей с синдромом Дауна: опыт группы «Москва – Берлин»..... 76

Тандилова К. С., Клясова Г. А., Хрульнова С. А., Троицкая В. В., Кузьмина Л. А., Галстян Г. М., Кравченко С. К., Грибанова Е. О., Звонков Е. Е., Савченко В. Г., Паровичникова Е. Н.
Предикторы инфекции, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, у больных с заболеваниями системы крови и колонизацией слизистой оболочки кишечника данными микроорганизмами..... 77

Трацевская Ж. В., Ковригина А. М., Меликян А. Л.
Клинико-патоморфологическая характеристика вариантов неклассической истинной полицитемии..... 78

Туполева Т. А., Гуляева А. А., Абакаров Р. Р., Гапонова Т. В.
Динамика выявления случаев ВИЧ-инфекции среди доноров и пациентов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России..... 78

Украинская В. М., Рубцов Ю. П., Масчан М. А., Степанов А. В.
Изучение влияния опухолевого микроокружения на противоопухолевую активность CAR-T клеток..... 79

Федорова Д. В., Полетаев А. В., Серегина Е. А., Полохов Д. М., Игнатова А. А., Узуева С. Ш., Жарков П. А.
Качественные дефекты тромбоцитов, обусловленные мутациями гена RASGRP2..... 79

Федорова Л. В., Лепик К. В., Коцелябина П. В., Кондакова Е. В., Попова М. О., Борзенкова Е. С., Байков В. В., Моисеев И. С., Михайлова Н. Б., Кулагин А. Д.
Сравнение эффективности терапии ниволумабом в дозе 40 мг и 3 мг/кг у пациентов с рефрактерной и рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина..... 80

Фидарова З. Т., Абрамова А. В., Лучкин А. В., Бессмертный Д. К., Волков Н. В., Троицкая В. В., Михайлова Е. А.
Особенности течения новой коронавирусной инфекции у больных апластической анемией..... 80

Фирсова М. В., Никулина Е. Е., Якутик И. А., Рисинская Н. В., Кислицина М. А., Обухова Т. Н., Соловьев М. В., Судариков А. Б., Менделеева Л. П.
Генетический профиль плазмоцитомы у больных множественной миеломой..... 81

Хышова В. А., Рехтина И. Г., Зозуля Н. И., Двирнык В. Н., Менделеева Л. П.
Нарушения гемостаза у пациентов с системным AL-амилоидозом..... 82

Цветков Н. Ю., Барабанщикова М. В., Юровская К. С., Абдулхаликова З. К., Власова Ю. Ю., Моисеев И. С., Морозова Е. В.
Дополнительные лабораторные факторы прогноза у пациентов с миелодиспластическим синдромом высокого риска..... 82

Чебыкина Д. А., Кузнецов Ю. Н., Голубовская И. К., Богомолова М. В., Рудакова Т. А., Попова М. О., Кулагин А. Д.
Особенности течения и профилактики COVID-19 у взрослых пациентов с апластической анемией после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток..... 82

Челышева Е. Ю., Туркина А. Г., Полушкина Е. С., Виноградова М. А., Шмаков Р. Г.
Характеристика здоровья новорожденных и динамики лейкемического клона у беременных с хроническим миелолейкозом..... 83

Шарапова М. А., Куга П. С., Певцов Д. Э., Барышев Б. А., Кучер М. А., Кулагин А. Д.
Роль незрелой фракции тромбоцитов при заготовке и трансфузии концентрата тромбоцитов..... 84

Шатилова А. А., Гиршова Л. Л., Матвиенко Ю. Д., Будаева И. Г., Моторин Д. В., Заммоева Д. Б., Бадаев Р. Ш., Миролюбова Ю. В., Петухов А. В., Рыжкова Д. В., Богданов К. В., Никулина Т. С., Иванов В. В., Осипов Ю. С., Грозов Р. В., Алексеева Ю. А., Зарицкий А. Ю.
Эффективность различных вариантов химиотерапии и роль аллогенной трансплантации костного мозга в лечении пациентов с миелоидной саркомой и экстрамедуллярным поражением при остром миелобластном лейкозе: опыт одного центра..... 84

Шихбабаева Д. И., Виноградова О. Ю., Панкрашкина М. М., Черников М. В.4, Кочкарева Ю. Б.1, Кобзев Ю. Н.1, Новицкая Н. В., Аршанская Е. Г., Муха Л. А., Иванова В. Л., Птушкин В. В.
Долгосрочная оценка эффективности ингибиторов тирозинкиназ 2-го поколения при хроническом миелолейкозе..... 85

Шуплецова И. А., Ковригина А. М., Дорохина Е. И., Моисеева Т. Н.
Подходы к патоморфологической интерпретации THRLBCL-подобной иммуногистоархитектоники опухолевого субстрата в трепанобиоптатах костного мозга — THRLBCL-подобные участки при НЛХЛП или *de novo* THRLBCL? 86

Шухов О. А., Ломая Э. Г., Петрова А. Н., Читанава Т. В., Челышева Е. Ю., Немченко И. С., Быкова А. В., Гурьянова М. А., Власова Ю. Ю., Морозова Е. В., Туркина А. Г.
Первые результаты терапии асциминибом в рамках программы расширенного доступа (MAP) в России..... 86

Щекина А. Е., Галстян Г. М., Дроков М. Ю.
Исходы лечения жизнеугрожающих осложнений в отделении реанимации и интенсивной терапии у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток..... 87

Щекина А. Е., Галстян Г. М., Гаврилина О. А., Фидарова З. Т., Троицкая В. В., Васильева В. А., Паровичникова Е. Н., Масчан М. А.
Синдром высвобождения цитокинов и другие осложнения после терапии Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором у взрослых с В-клеточными лимфомами и лейкозами..... 88

Эстрина М. А., Куга П. С., Кулагина И. И., Митина С. В., Певцов Д. Э., Бабенко Е. В., Геворгян А. Г., Михайлова И. А., Пирогова О. В., Толстова С. В., Лепик Е. Е., Борзенкова Е. С., Залялов Ю. Р., Михайлова Н. Б., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.
Заготовка аутологичных гемопоэтических стволовых клеток периферической крови с использованием различных схем мобилизации: эффективность и безопасность..... 89

Яковлева Е. В., Демидова Е. Ю., Саломашкина В. В., Селиванова Д. С., Сурин В. Л., Горгидзе Л. А., Зозуля Н. И.
Клинические проявления наследственного дефицита фактора свертывания крови XII..... 89

Яфошкина Т. Ю., Флоринский Д. Б., Пшонкин А. В., Федорова Д. В., Полетаев А. В., Серегина Е. А., Полохов Д. М., Воронин К. А., Жарков П. А.
Прогностическая значимость педиатрической шкалы оценки кровоточивости (pediatric bleeding questionnaire — PBQ) при обследовании детей с подозрением на патологию системы свертывания..... 89

Материалы постерной сессии VI конгресса гематологов и III конгресса трансфузиологов России

Абрамовский С. В., Чечеткин А. В., Касьянов А. Д., Киселева Е. А., Голованова И. С., Тарковская Л. Р.
Оценка качества и безопасности концентрата тромбоцитов на пролонгированных сроках хранения в условиях пониженной температуры..... 91

Алимова Г. А., Обухова Т. Н., Троицкая В. В., Шишигина Л. А., Абрамова Т. В., Ершов А. А., Судариков А. Б., Двирнык В. Н., Паровичникова Е. Н.
Сложные транслокации у пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом..... 92

Андреев Н. В., Яструбинецкая О. И., Коняшина Н. И., Клаар Ю. А., Зозуля Н. И.
Приверженность пациентов с болезнью Виллебранда к лечению..... 92

Арабаджан С. М., Токарева В. В., Ужакин В. В., Карташева С. В., Касьянов Е. В., Харитонов Ю. В., Гасанов Н. П.
Оценка эффективности интенсивной терапии нарушений гемостаза у больных с тяжелой формой синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ)... 93

Ахмедов М. И., Клясова Г. А., Кузьмина Л. А., Дроков М. Ю., Васильева В. А., Довыденко М. В., Федорова А. В., Дмитрова А. А., Попова Н. Н., Конова З. В., Михальцова Е. Д., Савченко В. Г., Паровичникова Е. Н.
Влияние антибактериальной профилактики на риск развития инфекций кровотока в период нейтропении у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток..... 93

Аюбова Б. И., Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Смирнова А. Г., Успенская О. С., Карягина Е. В., Желнова Е. И., Бабенко Е. В., Бархатов И. М., Гиндина Т. Л., Кулагин А. Д.
Использование гемтузумаба озогамицина в терапии взрослых пациентов с рефрактерным/рецидивирующим острым миелоидным лейкозом: эффективность и безопасность..... 94

Бадмажапова Д. С., Габеева Н. Г., Смольянинова А. К., Королева Д. А., Татарникова С. А., Гармаш А. С., Беляева А. В., Щецова О. О., Звонков Е. Е.
Успешный опыт лечения пожилых пациентов с ДВККЛ по программе «SMART START» 95

Бейнарович А. В., Лепик К. В., Михайлова Н. Б., Борзенкова Е. С., Кондакова Е. В., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.
Исходы аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным течением лимфомы Ходжкина..... 95

Бессмертный Д. К., Новиков В. А., Троицкая В. В., Фидарова З. Т., Исинова Г. А., Семенова А. А., Паровичникова Е. Н.
Развитие апластического синдрома после перенесенной новой коронавирусной инфекции у беременной женщины..... 96

Бидерман Б. В., Гаврилина О. А., Глинщикова О. А., Макарик Т. В., Февралева И. С., Тихомиров Д. С., Туполева Т. А., Судариков А. Б.
Исследование вариантов SARS-CoV-2 у медицинских сотрудников одного центра..... 96

Бутаев Л. С., Воробьев В. И., Жеребцова В. А., Ульянова М. А., Олейник Ю. А., Субора А. Ю., Сухарева А. М., Урнова Е. С., Кисиличина Д. Г., Птушкин В. В.
Комбинация стандартных платиносодержащих режимов и венетоклакса в терапии рецидивов и резистентного течения агрессивных В-клеточных лимфом..... 97

Васильева А. Н., Гаврилина О. А., Бидерман Б. В., Судариков А. Б., Исинова Г. А., Котова Е. С., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.
Детекция делеций в гене IKZF1 и сигнальном пути NOTCH1 у больных с острыми Т-клеточными лимфобластными лейкозами..... 98

Волчёнков С. А., Елхова С. С., Зверькова А. А., Ишматова И. В.
Эффективность химиомобилизации средними дозами цитарабина у пациентов после двух и более линий терапии лимфом..... 99

Габеева Н. Г., Татарникова С. А., Дубов В. С., Смирнова С. Ю., Бидерман Б. В., Судариков А. Б., Ковригина А. М., Модел С. В., Галстян Г. М., Троицкая В. В., Звонков Е. Е., Савченко В. Г., Паровичникова Е. Н.
Успешная терапия первичной лимфомы сердца (ПЛС) по программе R-mNHL-BFM-90 с леналидомидом. Клинический случай..... 99

Габеева Н. Г., Королева Д. А., Татарникова С. А., Смирнова С. Ю., Никулина Е. Е., Смольянинова А. К., Беляева А. В., Лапин В. А., Ковригина А. М., Судариков А. Б., Звонков Е. Е.
Результаты лечения больных первичной медиастинальной лимфомой (ПМЛ) по протоколу ПМЛ-16 (2R-m-NHL-BFM-90/4R-EPOCH)..... 100

Гаврилина О. А., Ахмерзаева З. Х., Троицкая В. В., Гапонова Т. В., Васильева А. Н., Апарцева В. К., Тихомиров Д. С., Туполева Т. А., Аникин А. В., Паровичникова Е. Н.
Результаты работы обсервационного отделения для больных с патологией системы крови во время пандемии COVID-19..... 101

Гаськова М. В., Калинина И. И., Казакова А. Н., Солдаткина О. И., Тимофеева Н. М., Абашидзе З. А., Зеркаленкова Е. А., Ольшанская Ю. В.
Прогностическая значимость молекулярно-генетических маркеров у пациентов детского возраста с острым мегакариобластным лейкозом... 101

Горенкова Л. Г., Кравченко С. К., Клебанова Е. Е., Ковригина А. М., Нестерова Е. С., Мангасарова Я. К., Обухова Т. Н., Сидорова Ю. В.
Промежуточные результаты исследования сравнительной эффективности программ NHL-BFM-90 и CHOEP у первичных взрослых больных анапластической крупноклеточной АЛК-позитивной лимфомой..... 102

Горенкова Л. Г., Сидорова Ю. В., Рыжикова Н. В., Судариков А. Б., Кравченко С. К.
Прогностическое значение выявления клональной реаранжировки генов Т-клеточного рецептора в костном мозге у больных грибовидным микозом/синдромом Сезари..... 102

Гурьянова М. А., Шухов О. А., Челышева Е. Ю., Никифорова А. Г., Горбачева С. Ю., Гребенкин Д. Ю., Петрова А. Н., Немченко И. С., Быкова А. В., Цыба Н. Н., Казей В. И., Туркина А. Г.
Анализ концентрации иматиниба и нилотиниба в плазме в различных дозах у больных хроническим миелоидным лейкозом с глубоким молекулярным ответом..... 102

Давыдова Ю. О., Гальцева И. В., Гаврилина О. А., Капранов Н. М., Никифорова К. А., Исинова Г. А., Котова Е. С., Соколов А. Н., Троицкая В. В., Чабаева Ю. А., Куликов С. М., Паровичникова Е. Н.
Влияние иммунофенотипа клеток, формирующих остаточную опухолевую популяцию, на безрецидивную выживаемость больных В-линейным острым лимфобластным лейкозом, включенных в протокол «ОЛЛ-2016»..... 103

Демидова Е. Ю., Селиванова Д. С., Саломашкина В. В., Цветаева Н. В., Меликян А. Л ., Марьина С. А., Петрова Н. А., Сурин В. Л.
Эпидемиология бета-талассемии в России..... 104

Димитриева О. С., Яструбинецкая О. И., Зозуля Н. И.
Нерешенные вопросы лечения взрослых пациентов с гемофилией А... 104

Дорохина Е. И., Моисеева Т. Н., Шуплецова И. А., Ковригина А. М., Аль-Ради Л. С., Чабаева Ю. А.
Иммуногистохимический подвариант заболевания, определяющий прогностический фактор для выбора тактики индукционной терапии (ИТ) при нодулярной лимфоме Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП)..... 105

Дубинкин И. В.
К вопросу о парциальных антигенах RhE..... 106

Дубняк Д. С., Ресинская Н. В., Дроков М. Ю., Васильева В. А., Старикова О. С., Масликова У. В., Кольгаева Э. И., Давыдова Ю. О., Капранов Н. М., Гальцева И. В., Кузьмина Л. А., Судариков А. Б., Паровичникова Е. Н.
Расщепленный химеризм среди Т-регуляторных клеток у больных с острыми лейкозами после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток..... 106

Дудина Г. А., Мубудзаде Ч. К., Гатапова С. С., Кремнева Н. В., Немыкин В. Н., Чудных С. М.
Оценка тяжести течения COVID-19 у ВИЧ-позитивных пациентов с лимфомами. Опыт одного центра..... 107

Ефремова Е. В., Милеева Е. С., Булдаков И. А., Мотыко Е. В., Папаян Л. П., Корсакова Н. Е., Силина Н. Н., Мартынкевич И. С., Волошин С. В.
Частота тромботических осложнений у больных Ph-негативными миелопролиферативными новообразованиями в зависимости от драйверных и эпигенетических мутаций высокого молекулярного риска..... 107

Зайцев Д. А., Гармаева Т. Ц., Куликов С. М., Герасимова И. Р., Ширяева Ю. К., Дрозд Н. Н., Стаценко Т. П., Шишканов Д. В., Джулакян У. Л., Менделеева Л. П.
Об опыте внедрения, эксплуатации и перспективах совершенствования информационно-аналитической системы учета результатов научной деятельности (ИАС РНД) «Внутренний портал НМИЦ гематологии для научных сотрудников»..... 108

Заммоева Д. Б., Бадаев Р. Ш., Решетова А. И., Бабенецкая Д. В., Сиордия Н. Т., Кулемина О. В., Овсянникова Е. Г., Вабищевич Р. И., Точеная Е. Н., Гиршова Л. Л., Петров А. В., Лазорко Н. С., Сбитякова Е. И., Читанава Т. В., Матвиенко Ю. Д., Стругов В. В., Фуртовская А. Ю., Алексеева Ю. А., Ломаиа Е. Г., Зарицкий А. Ю., Моторин Д. В.
Сравнение результатов аллогенной родственной и гаплоидентичной ТГСК у пациентов с бластным кризом ХМЛ..... 108

Зарубин М. В., Малышева Н. А., Жибурт Е. Б.
Рекрутинг доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток в организации службы крови..... 109

Захарько Е. И., Сидорова Ю. В., Дрокова Д. Г., Лавришинец К. А., Рыбкина Е. Б., Клаар Ю. А., Рыжикова Н. В., Бадмажапова Д. С., Моисеева Т. Н., Судариков А. Б., Двирнык В. Н.
TRBC1 для оценки Т-клеточной клональности методом проточной цитометрии..... 110

Звонков Е. Е., Габеева Н. Г., Королева Д. А., Татарникова С. А., Дроков М. Ю., Бидерман Б. В., Судариков А. Б., Ковригина А. М., Обухова Т. Н., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н.
Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) от гаплоидентичного донора в первой линии терапии больному плазмобластной лимфомой (ПБЛ) с мутацией в гене TP53..... 110

Зоренко В. Ю., Полянская Т. Ю., Карпов Е. Е., Садыкова Н. В., Сампиев М. С., Мишин Г. В., Голобоков А. В., Петровский Д. Ю., Королева А. А., Хаупшева А. В.
30-летний опыт эндопротезирования суставов у больных гемофилией..... 111

Зоренко В. Ю., Королева А. А., Полянская Т. Ю., Карпов Е. Е., Садыкова Н. В., Сампиев М. С., Петровский Д. Ю., Мишин Г. В., Голобоков А. В., Хаупшева А. В.
Клинический случай оперативного лечения псевдоопухоли у больного гемофилией..... 111

Камельских Д. В., Коломийченко М. Е.
Подбор компонентов донорской крови в случае трансплантации аллогенного костного мозга и/или аллогенных гемопоэтических стволовых клеток..... 112

Капорская Т. С., Петрова Л. М., Князюк Н. Ф., Касьянова А. Д.
Применение цикла PDCA в совершенствовании деятельности отделения гематологии. Опыт ГБУЗ ИОКБ..... 113

Карпенко Д. В., Бигильдеев А. Е.
Наличие иммуногенного маркера в Nes+ МСК не препятствует формированию кроветворной территории у иммунокомпетентных мышей..... 114

Клясова Г. А., Мальчикова А. О., Молчанова И. В., Кутцевалова О. Ю., Масчан М. А., Ветохина А. В., Черненькая Т. В., Звездкина Г. С., Хорева О. Е., Крайнова Л. Е., Шушурина С. Е.
Чувствительность *Candida* spp., выделенных от больных опухолями и без опухолей системы крови: результаты 15-летнего многоцентрового исследования..... 114

Коробкин А. В., Кобзев В. В.
Анализ заболеваемости лейкозами и лимфомами в Челябинской области за период 2011–2020 годов..... 115

Королева Д. А., Рогожкина Д. С., Габеева Н. Г., Щекина А. Е., Бидерман Б. В., Абрамова Т. В., Обухова Т. Н., Ковригина А. М., Двирнык В. Н., Судариков А. Б., Галстян Г. М., Звонков Е. Е., Паровичникова Е. Н.
Применение комбинированной таргетной терапии в первой линии у больного лимфомой из клеток мантии (ЛКМ) с гиперлейкоцитозом..... 115

Кочнева О. Л., Кислова М. И., Желнова Е. И., Петренко А. А., Барях Е. А., Яцков К. В., Дмитриева Е. А., Мисюрина Е. Н., Никитин К. Е., Васильева Е. Ю., Самсонова И. В., Птушкин В. В.2, Баранова А. В., Никитин Е. А.
COVID-19 у пациентов с хроническим лимфолейкозом: московское наблюдательное исследование..... 116

Куга П. С., Бакин Е. А., Кучер М. А., Эстрина М. А., Барышев Б. А., Певцов Д. Э., Зубаровская Л. С., Кулагин А. Д.
Определение разовой дозы эритроцитсодержащих компонентов крови для трансфузии у детей разного возраста с онкологическими, гематологическими и наследственными заболеваниями..... 117

Кудинов А. В., Момот А. П., Царигородцева Н. О.
Изучение условий пробоподготовки для анализа содержания экстраклеточных везикул (EVs) в плазме крови.....118

Кудяшева О. В., Пирогова О. В., Порунова В. В., Толстова С. В., Смирнова А. Г., Моиссев И. С., Кулагин А. Д.
Сравнение бортезомиб-содержащих режимов с другими подходами к индукционной терапии пациентов с системным амилоидозом легких цепей.....118

Кузьмина Л. А., Васильева В. А., Дроков М. Ю., Довыденко М. В., Королева О. М., Покровская О. С., Старикова О. С., Конова З. В., Миронова Д. А., Обухова Т. Н., Хамаганова Е. Г., Паровичникова Е. Н.
Результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с хроническим миелолейкозом после терапии ингибиторами тирозинкиназ.....119

Леонов Е. А., Хижинский С. П., Абдрахимова А. Р., Хамаганова Е. Г., Гапонова Т. В.
Генетические дистанции по HLA-генам между донорами регистра «НМИЦ гематологии», другими российскими и мировыми популяциями, HLA-типированными на уровне высокого разрешения.....120

Лепик Е. Е., Козлов А. В., Борзенкова Е. С., Лепик К. В., Кондакова Е. В., Байков В. В., Моисеев И. С., Шнейдер Т. В., Успенская О. С., Демченкова М. В., Сергеевичева В. В., Кеймакин В. М., Михайлова Н. Б., Кулагин А. Д.
Многоцентровой опыт лечения периферических Т-клеточных лимфом: место трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.....121

Ликольд Е. Б., Бидерман Б. В., Февралева И. С., Северина Н. А., Дмитриева Е. А.2, Никитин Е. А.2, Птушкин В. В.2, Судариков А. Б.
Мутации устойчивости к ибрутинибу в гене BTK: определение аллельной нагрузки методами аллель-специфичной ПЦР и NGS.....121

Лукина К. А., Зайцев Д. А., Данилина А. М., Пискунова И. С., Смольянинова А. К., Гармаева Т. Ц., Троицкая В. В.
Телемедицина как одно из приоритетных направлений деятельности НМИЦ гематологии.....122

Лукьянова И. А., Фидарова З. Т., Троицкая В. В., Кашлакова А. И., Грибанова Е. О., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н.
Эффективность терапии венетоклаксом в сочетании с гипометилирующими препаратами у больных острыми миелоидными лейкозами.....123

Малолеткина Е. С., Лазарева О. В., Бузуленков А. А., Туаева А. А., Цыба Н. Н., Паровичникова Е. Н.
Анализ кадрового обеспечения врачами-гематологами в Российской Федерации.....123

Мальчикова А. О., Хрульнова С. А., Клясова Г. А.
Чувствительность *Aspergillus fumigatus*, выделенных из жидкости бронхо-альвеолярного лаважа у больных опухолями системы крови.....124

Мамаева Е. А., Фирсова М. В., Соловьев М. В., Абакумова А. В., Старцев А. А., Макунина Э. А., Ковригина А. М., Данилина Т. П., Обухова Т. Н., Абрамова Т. В., Менделеева Л. П.
Молекулярно-биологические различия опухолевых клеток в костном мозге и субстрате костной плазмоцитомы при плазмоклеточной миеломе.....125

Мангасарова Я. К., Давыдова Ю. О., Гальцева И. В., Тихомиров Д. С., Туполева Т. А., Кравченко С. К.
Влияние иммунологического статуса пациента с лимфомой на реактивацию герпес-вирусной инфекции после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.....125

Мангасарова Я. К., Шмаков Р. Г., Кравченко С. К.
Агрессивные лимфомы у беременных.....126

Масликова У. В., Хамаганова Е. Г., Дроков М. Ю., Урыбин И. Ю., Михльцова Е. Д., Старикова О. С., Попова Н. Н., Конова З. В., Довыденко М. В., Королева О. М., Дубняк Д. С., Дмитрова А. А., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н.
Влияние «наилучшего» генотипа киллерного иммуноглобулино-подобного рецептора на развитие несостоятельности трансплантата у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.....126

Миронова Д. А., Васильева В. А., Дроков М. Ю., Михальцова Е. Д., Королева О. М., Попова Н. Н., Дубняк Д. С., Дмитрова А. А., Никифорова Н. М., Сайдуллаева И. С., Карасева Л. А., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н.
Коронавирусная инфекция у пациентов после алло-ТГСК.....127

Михалева М. А., Мартынкевич И. С., Мотыко Е. В., Булдаков И. А., Петров С. В., Кувшинов А. Ю., Волошин С. В.
Секвенирование нового поколения в изучении хронического лимфолейкоза.....128

Морозова Е. В., Рудакова Т. А., Власова Ю. Ю., Барабанщикова М. В., Моисеев И. С., Бондаренко С. Н., Кулагин А. Д.
Факторы риска неприживления и гипофункции трансплантата у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.....129

Нестерова Е. С., Северина Н. А., Бидерман Б. В., Судариков А. Б., Ковригина А. М., Обухова Т. Н., Кравченко С. К., Куликов С. М., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.
Новое сочетание клинических и молекулярно-биологических маркеров прогнозирования при фолликулярной лимфоме 1-3А цитологического типа (ц.т) как основа риск-адаптивной терапии.....129

Никитина Т. П., Шевченко Ю. Л., Ионова Т. И., Мельниченко В. Я.
Актуальные аспекты качества жизни у онкогематологических больных в условиях пандемии COVID-19.....130

Обухова Т. Н., Кислицына М. А., Новикова Т. Ю., Бидерман Б. В., Орлова А. А., Сейдалиева К. Р., Судариков А. Б.
Детекция делеции 17p13/TP53 при хроническом лимфолейкозе методом arrayCGH.....130

Олейник Ю. А.
Оценка эффективности противорецидивного курса химиотерапии BeGEV-BV у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением лимфомы Ходжкина.....131

Павлова Д. Е.
Интегральные методы оценки гемостаза у детей с челюстно-лицевой патологией.....132

Пластинина Л. В., Аль-Ради Л. С., Моисеева Т. Н., Барях Е. А., Желнова Е. И., Туполева Т. А.
Гуморальный иммунный ответ против SARS-CoV-2 у пациентов с волосатоклеточным лейкозом после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 и/или вакцинации.....132

Познякова Ю. М., Пшеничникова О. С., Клебанова Е. Е., Мамлеева С. Ю., Галстян Г. М., Сурин В. Л.
Молекулярно-генетическая диагностика синдрома АпшоуШульмана.....133

Рогачева Ю. А., Попова М. О., Синяев А. А., Маркелов В. В., Спиридонова А. А., Власова Ю. Ю., Голощапов О. В., Бондаренко С. Н., Зубаровская Л. С., Кулагин А. Д.
Влияние колонизации грамотрицательными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью на развитие осложнений раннего периода после аллогенной трансплантации костного мозга.....133

Романенко Н. А.
Частота осложнений, ассоциированных с центральным венозным катетером у онкогематологических пациентов.....134

Рубаненко О. А., Рубаненко А. О., Давыдкин И. Л.
Липидемические и гемостазиологические аспекты прогнозирования риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у больных с каротидным атеросклерозом.....134

Саломашкина В. В., Сурин В. Л., Пшеничникова О. С.
Манифестация тяжелой формы ГА у девочки и возникновение асимметричной инактивации Х-хромосомы в пренатальном периоде.....135

Селиванова Д. С., Гончарова М. В., Лучинина Ю. А.2, Пшеничникова О. С., Карпова И. В., Чернецкая Д. М., Пустовойт Я. С., Соловьева Т. И., Пономарев Р. В., Лукина Е. А., Пивник А. В., Сурин В. Л.
Молекулярно-генетические аспекты острой перемежающейся порфирии в России.....135

Семенова А. А., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н., Фидарова З. Т., Лукьянова И. А., Соколов А. Н.
Эффективность терапии триоксидом мышьяка (АТО) и полностью трансретиноевой кислотой (ATRA) у больных с рецидивом острого промиелоцитарного лейкоза.....136

Сергеева А. М., Сурин В. Л., Соловьев М. В., Крайзман А. А., Чабаева Ю. А., Куликов С. М., Менделеева Л. П.
Функциональные различия мутаций генов KRAS и NRAS в опухоли у пациентов в дебюте множественной миеломы (ММ).....137

Сидорова Ю. В., Горенкова Л. Г., Бидерман Б. В., Рыжикова Н. В., Судариков А. Б.
Применение метода NGS для определения клональности в диагностике грибовидного микоза.....137

Сиордия Н. Т., Матвиенко Ю. Д., Сендерова О. М., Очирова О. Е., Жалсанова Э. Б., Димов Г. П., Ли О. Ю., Тризна К. Б., Михалев М. А., Сокурова Е. В., Отморская А. А., Хазиева А. С., Фуртовская А. Ю., Алексеева Ю. А., Зарицкий А. Ю., Ломаиа Е. Г.
Результаты терапии руксолитинибом у пациентов с промежуточной-1 группой риска по шкале DIPSS при миелофиброзе.....138

Смирнова А. Г., Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Морозова Е. В., Власова Ю. Ю., Смыкова О. Г., Цветков Н. Ю., Юровская К. С., Абдулхаликова З. К., Гиндина Т. Л., Бархатов И. М., Эстрина М. А., Бабенко Е. В., Кулагин А. Д.
Результаты терапии рецидивов острых миелоидных лейкозов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови....139

Смольянинова А. К., Габеева Н. Г., Татарникова С. А., Беляева А. В., Королева Д. А., Звонков Е. Е.
Ротирующая схема R-EPOCH\R-BAC — эффективная и безопасная терапия для больных MALT-лимфомой группы высокого риска.....139

Тандилова К. С., Клясова Г. А., Хрульнова С. А., Троицкая В. В., Кузьмина Л. А., Галстян Г. М., Кравченко С. К., Грибанова Е. О., Звонков Е. Е., Савченко В. Г., Паровичникова Е. Н.
Мониторинг колонизации слизистой оболочки кишечника *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз у больных с заболеваниями системы крови.....140

Туркина А. Г., Виноградова О. Ю., Ломая Е. Г., Шатохина Е. А., Шухов О. А., Челышева Е. Ю., Шихбабаева Д. И., Немченко И. С., Петрова А. Н., Быкова А. В., Сиордия Н. Т., Шуваев В. А., Михайлов И. А., Чилов Г. Г.
Итоговые результаты клинического исследования 1-й фазы вамотиниба (PF-114) у пациентов с ХМЛ с резистентностью и непереносимостью ингибиторов 2-го поколения или с мутацией T315I.....140

Ульянова М. А., Воробьев В. И., Жеребцова В. А., Черников М. В., Кочкарева Ю. Б., Бутаев Л. С., Урнова Е. С., Олейник Ю. А., Птушкин В. В.
Применение комбинации карфилзомиба, леналидомида и дексаметазона при неэффективности первой линии терапии множественной миеломы у кандидатов для аутологичной трансплантации.....141

Устинова М.В., Федорова Д.В., Пшонкин А.В., Полетаев А.В., Серегина Е.А., Полохов Д.М., Игнатова А.А., Жарков П.А.
Результаты ретроспективного исследования по оценке проявлений и выраженности геморрагического синдрома у детей с тромбастенией Гланцмана.....142

Фёдорова А. В., Клясова Г. А., Хрульнова С. А., Фролова И. Н., Молчанова И. В., Ветохина А. В., Капорская Т. С.
Фенотипические и молекулярные особенности *Enterococcus* spp. — возбудителей инфекций кровотока.....142

Фирсова М. В., Соловьев М. В., Двирнык В. Н., Обухова Т. Н., Абрамова Т. В., Костина И. Э., Менделеева Л. П.
Появление плазматических клеток в крови при множественной миеломе — фактор крайне неблагоприятного прогноза.....142

Флоринский Д. Б. Пшонкин А. В., Федорова Д. В., Полетаев А. В., Серегина Е. А., Жарков П. А.
Дефицит XII фактора у детей. коагулопатия или лабораторная находка?.143

Хамаганова Е. Г., Леонов Е. А., Абдрахимова А. Р., Хижинский С. П., Гапонова Т. В., Паровичникова Е. Н.
HLA-гаплотипы у доноров гемопоэтических стволовых клеток регистра ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.....143

Хрульнова С. А., Клясова Г. А., Фёдорова А. В., Фролова И. Н., Ликольд Е. Б.
Генотипирование *Pseudomonas aeruginosa* с продукцией металло-β-лактамаз, выделенных из гемокультуры больных заболеваниями системы крови, методом мультилокусного секвенирования-типирования.....144

Чеботарев Д. И., Ковригина А. М., Меликян А. Л.
Иммуногистохимическая характеристика мегакариоцитарного ростка, степени фиброза стромы и состояния трабекулярной кости при первичном миелофиброзе и эссенциальной тромбоцитемии.....145

Чернецкая Д. М., Сурин В. Л., Саломашкина В. В., Пшеничникова О. С., Яковлева Е. В., Зозуля Н. И., Судариков А. Б., Лихачева Е. А., Перина Ф. Г., Шабанова Е. С., Андреев Н. В.
Спектр патогенных вариантов гена VWF у российских пациентов с болезнью Виллебранда.....145

Черных Ю. Б., Митина Т. А., Контиевский И. Н.
Эффективность и безопасность длительного применения руксолитиниба в неселективной группе амбулаторных пациентов с резистентным течением Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний.....146

Читанава Т. В., Власик Р. А., Макарова Т. А., Казанская Н. С., Кудрявцева Е. С., Богданов К. В., Мерзликина О. В., Никулина Т. С., Сиордия Н. Т., Кулемина О. В., Заммоева Д. Б., Точеная Е. Н., Лазорко Н. С., Сбитякова Е. И., Шналиева Н. А., Ломаиа Е. Г.
Частота мутаций в хронической фазе хронического миелолейкоза у пациентов с резистентностью к ингибиторам тирозинкиназ.....147

Чумак А. А., Белякова В. В., Майорова О. А., Пухликова Т. В., Кравчук О. А., Мишакина С. В., Донская О. В.
Комплексный подход к определению групповой принадлежности с использованием различных методов молекулярной биологии.....147

Шатохин Ю. В., Снежко И. В., Мацуга А. А., Бурнашева Е. В., Рябикина Е. В., Дегтерева Е. В., Комарцева Е. Ю., Каплина А. А., Асланян К. С., Васильева Е. В., Яценко И. В.3, Орешкина Л. Д., Головина Е. М., Погосян М. Р., Ягозинская Н. В.
Агонисты рецептора тромбопоэтина в лечении больных иммунной тромбоцитопенией в Ростовской области.....148

Шерстнев А. А., Горенкова Л. Г., Ковригина А. М.
Гистологические и иммуногистохимические характеристики биоптатов кожи у пациентов с грибовидным микозом в процессе терапии интерфероном-альфа: оценка противоопухолевого ответа и предпосылки к новым вариантам лечения.....148

Щекина А. Е., Галстян Г. М., Дроков М. Ю., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н.
Тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток...149

Эль-Хатиб М. А.
Влияние возраста и профилактической терапии на летальность и/или развитие антрациклиновой кардиомиопатии, по данным 5-летнего наблюдения.....149

Юровская К. С., Морозова Е. В., Барабанщикова М. В., Цветков Н. Ю., Власова Ю. Ю., Абдулхаликова З. К., Гиндина Т. Л., Бархатов И. М., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.
Определение предикторов неблагоприятного течения миелодиспластического синдрома у пациентов низкого и промежуточного риска.....151

Тезисы VI конгресса гематологов и III конгресса трансфузиологов России

Абдуллаев А. О., Тихомиров Д. С., Адышаа Ч. М., Туполева Т. А., Гаврилина О. А., Судариков А. Б.
Новые мутации в гене Spike коронавируса SARS-CoV-2 у пациентов с COVID-19.....152

Александрова Т. Н., Терехова Л. Д., Соловьева И. Е., Мулина И. И., Парфенова С. Н., Прядезникова А. М., Ядрихинская В. Н.
Многолетний опыт терапии хронического миелолейкоза в Республике Саха (Якутия).....152

Алексеева А. Н., Очирова О. Е., Жалсанова Э. Б., Уланова И. С.
Успешный опыт лечения пациента с POEMS-синдромом.....153

Алексеева А. Н., Очирова О. Е., Жалсанова Э. Б., Карпова А. Г., Хажеева А. А., Уланова И. С.
Опыт лечения пациентки с МПЗ, множественной миеломой и доброкачественным объемным образованием средостения. Клиническое наблюдение.....153

Алексеева А. Н., Очирова О. Е., Жалсанова Э. Б., Карпова А. Г., Хажеева А. А.
Случай успешной повторной ТГСК пациентки с ОМЛ, перенесшей НКВИ.....154

Аль-Ради Л. С., Пластинина Л. В., Моисеева Т. Н., Костина И. Э., Барях Е. А., Желнова Е. И., Туполева Т. А.
Особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с волосатоклеточным лейкозом.....154

Аль-Ради Л. С., Моисеева Т. Н., Смирнова С. Ю., Пискунова И. С., Горячева С. Р., Якутик И. А., Киреева А. А., Костина И. Э., Двирнык В. Н.
Атипичная локализация поражения при волосатоклеточном лейкозе.....155

Амосов М. С., Липатов И. С., Тезиков Ю. В., Калинкина О. Б.
Характеристика дефицита железа у беременных с аденомиозом.....156

Андреева Я. С., Ватагина Е. А., Богатырева О. В., Савина Т. С., Трифонова Т. А., Бинеева Э. Н., Бадокина Г. И., Кулькова Д. М., Курбанова Н. Т., Белякова В. В., Домбровский Е. А.2, Момотюк К. С., Майорова О. А.
Качественные характеристики доноров антиковидной плазмы ГБУЗ «Центр крови им. О.К. Гаврилова ДЗМ» (ЦК).....156

Анисимова А. В.
Физическое развитие трансфузионно-зависимых детей на фоне современной хелаторной терапии.....157

Аравина О. Р., Тезиков Ю. В., Липатов И. С.
Иммунологическая связь аллелей HLA класса I и класса II, факторов с риском развития эндометриоза.....157

Бадмажапова Д. С., Габеева Н. Г., Смольянинова А. К., Королева Д. А., Татарникова С. А., Гармаш А. С., Беляева А. В., Щецова О. О., Звонков Е. Е.
Успешный опыт лечения пациентов АККЛ, ALK-негативной, по программе «BV-mNHL-BFM-90» с последующей высокодозной консолидацией CEAM с ауто-ТГСК.....157

Балашова В. А., Семенова Н. Ю., Чубукина Ж. В., Кострома И. И., Сабитова Р. Р., Грицаев С. В.
Жизнеспособность и пролиферативный потенциал гемопоэтических стволовых клеток аутотрансплантата больных множественной миеломой в зависимости от сроков их криохранения.....158

Балашова Е. А., Мазур Л. И., Тезиков Ю. В., Липатов И. С.
Влияние обеспеченности железом во время беременности на риск реализации железодефицитных состояний у детей первого года жизни.....158

Бальжанова Я. Б., Соркина О. М., Грачев А. Е., Канаева М. Л., Накастоев И. М., Рыжко В. В., Гаврилина О. А., Соколов А. Н., Костина И. Э., Яцык Г. А., Двирнык В. Н., Ковригина А. М., Грибанова Е. О.
Поражение костей при В-клеточном остром лимфобластном лейкозе.....159

Бартель Е. А., Костина И. Э., Соловьев М. В., Фирсова М. В., Грибанова Е. О., Грачев А. Е., Мамонов В. Е., Менделеева Л. П.
Оценка риска развития костных осложнений при ММ, осложненной внутрикостной плазмоцитомой позвоночника.....160

Бахтина В. И., Демко И. В., Кочеткова К. А., Орлова К. Э., Гущин Д. С., Хоржевский В. А., Ольховик Т. И.
Анализ данных пациентов с В-клеточным хроническим лимфолейкозом, проходивших лечение в гематологических стационарах Красноярского края.....160

Белозерская Г. Г., Момот А. П., Неведрова О. Е., Логвинова Ю. С., Бычичко Д. Ю., Кабак В. А., Лемперт А. Р., Миронов М. С., Голубев Е. М., Широкова Т. И., Баранникова Л. В.
Оценка гемостатической активности новых полимерных покрытий.....161

Беляева А. В., Смольянинова А. К., Габеева Н. Г., Королева Д. А., Бадмажапова Д. С., Татарникова С. А., Звонков Е. Е.
Промежуточные результаты лечения фолликулярной лимфомы (ФЛ) по протоколу «ФЛ-2015».....161

Беляева Е. В., Шапошникова Е. В., Лапшина Л. В.
Клинический случай течения беременности пациентки с перенесенным ишемическим инсультом на фоне антифосфолипидного синдрома.....162

Бибеков Ж. Ж., Абдрахманова С. А., Жибурт Е. Б.
Особенности заготовки антиковидной плазмы в Нур-Султане.....162

Бидерман Б. В., Северина Н. А., Королева Д. А., Габеева Н. Г., Беляева А. В., Татарникова С. А., Бабаева Ф. Э., Нестерова Е. С., Мангасарова Я. К., Марголин О. В., Багова М. О., Магомедова А. У., Кравченко С. К., Обухова Т. Н., Звонков Е. Е., Судариков А. Б.
Спектр мутаций в гене TP53 у больных В-клеточными лимфомами.....163

Блудова А. Е., Кохно А. В., Фидарова З. Т., Троицкая В. В., Соколов А. Н., Двирнык В. Н., Дрокова Д. Г., Обухова Т. Н., Ковригина А. М., Паровичникова Е. Н.
Особенности диагностики и лечения опухоли из бластных плазмоцитоидных дендритных клеток.....163

Бондаренко С. Н., Аюбова Б. И., Смирнова А. Г., Власова Ю. Ю., Карягина Е. В., Ильясов Р. К., Зорина Н. А., Беляева С. С., Нередько Ю. С., Самородова И. А., Черных Ю. Б., Лазарев М. Ю., Кочергина А. П., Симавонян З. К., Украинченко Е. А., Шатохин Ю. В., Усанкин И. С., Черныш С. А., Терехова А. Ю., Мисюрина Е. Н., Павлюченко Е. С., Смыкова О. Г., Цветков Н. Ю., Канунников М. М., Олейникова Ю. Д., Жоголев Д. К., Бархатов И. М., Гиндина Т. Л., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.
Эффективность гилтеритиниба при рецидивирующем или рефрактерном остром миелоидном лейкозе FLT3+ у взрослых.....164

Бондаренко С. Н., Смирнова А. Г., Аюбова Б. И., Карягина Е. В., Успенская О. С., Нередько Ю. С., Пашнева Е. А., Кочергина А. П., Есефьева Н. Б., Бражкина Т. И., Ильясов Р. К., Черных Ю. Б., Дунаев Ю. А., Самородова И. А., Смыкова О. Г., Юровская К. С., Цветков Н. Ю., Канунников М. М., Олейникова Ю. Д., Бархатов И. М., Гиндина Т. Л., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.
Эффективность и безопасность мидостаурина у взрослых пациентов с впервые выявленным острым миелоидным лейкозом с мутацией FLT3.....165

Борт Д. В., Склянная Е. В., Ватутин Н. Т.
Влияние тромбоцитопении на течение острого инфаркта миокарда.....165

Боякова Е. В., Мамлеева С. Э., Любушкина Т. Д., Воронин К. А., Майорова О. А.
Влияние температурного режима оттаивания на качество размороженной отмытой эритроцитной взвеси.....166

Брагина А. С., Байбулатова А. Ф., Панова М. В., Ахметова В. Л., Багаутдинова Э. Г., Хусаинова Р. И., Минниахметов И. Р.
Результаты молекулярного мониторинга пациентов с хроническим миелоидным лейкозом в Республике Башкортостан.....166

Будаева И. Г., Шатилова А. А., Зайцев Д. В., Точеная Е. Н., Петров А. В., Вабищевич Р. И., Моторин Д. В., Бадаев В. Ш., Иванов В. В., Богданов К. В., Миролюбова Ю. В., Никулина Т. С., Алексеева Ю. А., Зарицкий А. Ю., Гиршова Л. Л.
Комбинация гемтузумаба озогамицина и азацитидина для лечения пациентов с рецидивным и рефрактерным острым миелобластным лейкозом.....167

Буланов А. Ю., Симарова И. Б., Костин А. И., Кулькова Д. М., Данилец В. В., Крутилина О. В., Страдымова Е. А.
Клиническое применение антиковидной плазмы как практическая реализация стратегии менеджмент крови пациента.....167

Бурнашева Е. В., Мацуга А. А., Шатохин Ю. В., Снежко И. В.
Опыт применения программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у пациентки с эссенциальной тромбоцитемией.....168

Васильев С. А., Моисеева Т. Н., Аль-Ради Л. С., Марголин О. В., Зозуля Н. И., Гемджян Э. Г., Соколова М. А.
***Helicobacter pylori* и тромбозы**.....168

Васильев С. А., Марголин О. В., Моисеева Т. Н., Аль-Ради Л. С., Галузяк В. С., Соколова М. А., Гурия Г. Т., Зозуля Н. И., Авдонин П. В.
Плазмаферез и криосупернатант в лечении тромбофилии (описание случая).....169

Васильева А. Н., Семенова А. А., Троицкая В. В., Галстян Г. М., Кесельман С. А., Клебанова Е. Е., Бессмертный Д. К., Фидарова З. Т., Гаврилина О. А., Паровичникова Е. Н.
Применение триоксида мышьяка у больных острым промиелоцитарным лейкозом на фоне острого почечного повреждения.....169

Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Дроков М. Ю., Довыденко М. В., Королева О. М., Старикова О. С., Дубняк Д. С., Дмитрова А. А., Масликова У. В., Омарова Ф. А., Паровичникова Е. Н.
Орган-специфический ответ у пациентов с хронической реакцией трансплантат против хозяина с вовлечением легких.....170

Вдовин В. М., Шахматов И. И., Момот А. П.
Гемостатические эффекты экзогенного фибрин-мономера при дозированной травме печени на фоне гепаринизации в эксперименте.....171

Векуа А. Р., Шуваев В. А., Ковригина А. М.
Применение агонистов тромбопоэтиновых рецепторов при В-ХЛЛ с изолированной тромбоцитопенией.....171

Виноградов А. В., Литвинова Д. В., Хамидуллина Л. А., Сазонов С. В.
Моделирование чувствительности FLT3-позитивных острых миелоидных лейкозов взрослых к ингибиторам тирозинкиназ.....171

Виноградов А. В., Зубарева А. С., Резайкин А. В., Константинова Т. С., Сазонов С. В.
Оценка мутационного статуса гена TET2 у взрослых больных гемобластозами методом прямого секвенирования.....172

Винокурова А. Н., Ксензова Т. И., Аникина Е. В.
Клинический случай фолликулярной лимфомы с атипичной локализацией поражения.....172

Войтко М. С., Поспелова Т. И., Климонтов В. В., Шебуняева Я. Ю., Фазуллина О. Н.
Значимые предикторы снижения минеральной плотности костной ткани у больных лимфомой Ходжкина.....173

Волков Н. В., Семенова А. А., Фидарова З. Т., Данишян К. И., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.
Острый панкреатит на фоне терапии ATRA + ATO у больных с впервые выявленным ОПЛ.....174

Волкова С. А.
Опыт применения Даратумумаба по программе 14 ВЗН в лечении пациентов с рефрактерно/рецидивирующей множественной миеломой (РРММ) в реальной клинической практике в Нижегородской области.....174

Волкова С. А.
Ибрутиниб в лечение пациентов с В-ХЛЛ/ЛМЛ в реальной клинической практике в Нижегородской области.....175

Волчёнков С. А., Филатова Л. В., Зюзгин И. С., Любимов С. В., Ишматова И. В., Зверькова А. А., Елхова С. С.
Влияние нутритивного статуса пациента на успех мобилизации CD34⁺ у пациентов с лимфомой Ходжкина..... 175

Воронцова А. А., Жилова М. Б.
Эффективность фототерапии у больных грибовидным микозом: предварительные результаты сравнительного нерандомизированного исследования..... 176

Воропаева Е. Н., Поспелова Т. И., Карпова В. С., Агеева Т. А., Максимов В. Н., Колесникова М. А., Рзаев Д. А., Ступак В. В.
Мутационный статус диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы с рецидивами в ЦНС..... 176

Воропаева Е. Н., Поспелова Т. И., Лызлова А. А., Максимов В. Н., Нечунаева И. Н.
Мутации в «горячих точках» генов DNMT3A, FLT3 и NPM1 у больных острыми миелоидными лейкозами: данные CBioPortal for Cancer Genomics database и собственные результаты..... 177

Выборных Д. Э., Федорова С. Ю., Гемджян Э. Г.
Делириозные расстройства сознания при тяжелых неврологических осложнениях заболеваний системы крови..... 177

Габдулхакова А. Х., Минаева Н. В., Шерстнев Ф. С., Трегубова Е. В., Рыболовлева Т. Н.
Динамика уровня свободной циркулирующей ДНК у доноров гемопоэтических стволовых клеток..... 178

Габеева Н. Г., Королева Д. А., Татарникова С. А., Бадмажапова Д. С., Беляева А. В., Смирнова С. Ю., Никулина Е. Е., Смольянинова А. К., Гармаш А. С., Лапин В. А.2, Судариков А. Б., Ковригина А. М., Звонков Е. Е.
Промежуточные результаты лечения первичной медиастинальной лимфомы по протоколу «ПМЛ-19»..... 178

Гавриленко А. Н., Маркелов В. В., Волков Н. П., Шмидт Д. И., Полушин А. Ю., Скиба Я. Б., Стельмах Л. В., Кондакова Е. В., Попова М. О., Лепик К. В., Михайлова Н. Б., Кулагин А. Д.
Эффективность ниволумаба в лечении пациентов с рефрактерными/рецидивирующими лимфомами с поражением центральной нервной системы..... 179

Гаврилина Н. С., Лепков С. В., Борисовская С. В., Суборцева И. Н., Захаров О. Д., Бдагова М. Н., Тришина В. В., Эттингер О. А., Никитин И. Г.
Гиперхромная макроцитарная анемия в условиях скоропомощного стационара..... 179

Гарифуллин А. Д., Волошин С. В., Кузяева А. А., Шмидт А. В., Линников С. Ю., Кувшинов А. Ю., Сельцер А. В., Балашова В. А., Чубукина Ж. В., Алексеева Н. Н., Потихонова Н. А.
Сравнение результатов аутологичной трансплантации с использованием криоконсервированных и некриоконсервированных гемопоэтических стволовых клеток периферической крови при множественной миеломе..... 180

Гармаева Т. Ц., Туркина А. Г., Цыба Н. Н., Лазарева О. В., Герасимова И. Р., Двирнык В. Н., Куликов С. М., Малолеткина Е. С., Зайцев Д. А., Аль-Ради Л. С., Шухов О. А., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.
Организация оказания специализированной медицинской помощи по профилю «гематология» в субъектах Российской Федерации (РФ) Центрального федерального округа (ЦФО)..... 181

Гармаева Т. Ц., Куликов С. М., Двирнык В. Н., Лазарева О. В., Герасимова И. Р., Чабаева Ю. А., Малолеткина Е. С., Троицкая В. В., Гапонова Т. В., Менделеева Л. П., Паровичникова Е. Н.
Маршрутизация пациентов с логистикой биологических образцов по профилю «гематология» в субъектах РФ: необходимость изучения взаимосвязей между медицинскими организациями субъектов РФ для оценки потоков движения больных и объемов выполняемых лабораторно-диагностических исследований..... 181

Гармаева Т. Ц., Зайцев Д. А., Герасимова И. Р., Куликов С. М., Стаценко Т. П., Джулакян У. Л., Менделеева Л. П., Гапонова Т. В., Паровичникова Е. Н.
Динамика наукометрических показателей публикационной активности ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России за 5,5 года (2016–2021 г.)..... 182

Гармаева Т. Ц., Лазарева О. В., Цыба Н. Н., Малолеткина Е. С., Куликов С. М., Менделеева Л. П., Гапонова Т. В., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.
Состояние гематологической службы Российской Федерации: проблемы, структура взаимосвязей и стратегическое развитие..... 183

Герова О. А., Давлятханова Е. И., Лобачева Е. В., Андрюшкина А. В.
Рекрутинг доноров костного мозга в Национальный РДКМ..... 183

Галстян Г.М., Щекина А. Е., Баженов А. В.
Есть ли жизнь после лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) пациента с заболеваниями системы крови..... 184

Герасимова И. Р., Гармаева Т. Ц., Лазарева О. В., Зайцев Д. А., Чабаева Ю. А., Малолеткина Е. С., Куликов С. М., Савченко В. Г.
Эффективность работы Паспорта гематологической службы РФ..... 184

Герасимова И. Р., Гармаева Т. Ц., Лазарева О. В., Зайцев Д. А., Чабаева Ю. А., Малолеткина Е. С., Куликов С. М., Савченко В. Г.
Портал межрегионального взаимодействия — информационно-справочная платформа организации управления и экспертизы показателей гематологической службы РФ..... 185

Гилязитдинова Е. А., Меликян А. Л., Суборцева И. Н., Колошейнова Т. И., Шашкина К. С., Латышев В. Д., Лукина Е. А., Моисеева Т. Н., Шатохина Е. А., Двирнык В. Н., Судариков А. Б., Ковригина А. М.
Клинико-молекулярные характеристики пациентов с мастоцитозом..... 185

Гиматдинова Г. Р., Данилова О. Е., Давыдкин И. Л., Хайретдинов Р. К.
Генетические полиморфизмы, ассоциированные с развитием кардиотоксичности..... 185

Гительзон Д. Г., Васильев А. Э., Гительзон Е. А., Данишян К. И.
Антитромботическая терапия при стентировании вен в России: дельфийский консенсус..... 186

Голенков А. К.
Кинетика поликлональных свободных легких цепей иммуноглобулинов сыворотки крови у больных хроническим лимфолейкозом в процессе противоопухолевого лечения..... 186

Голобоков А. В., Полянская Т. Ю., Карпов Е. Е., Сампиев М. С., Мишин Г. В., Садыкова Н. В., Петровский Д. Ю., Королёва А. А., Ткачук А. И., Ким А. Ю., Зоренко В. Ю.
Причины, приводящие к ревизионному эндопротезированию при гемофилической артропатии..... 187

Горенкова Л. Г., Сидорова Ю. В., Рыжикова Н. В., Судариков А. Б., Кравченко С. К.
Применение малых доз гемцитабина в лечении рецидивов / резистентных форм грибовидного микоза / синдрома Сезари..... 187

Горенкова Л. Г., Белоусова И. Э., Кравченко С. К., Ковригина А. М., Сидорова Ю. В., Рыжикова Н. В., Лепик Е. Е.
Современные возможности терапии первичных кожных Т-клеточных лимфом: первые результаты применения брентуксимаба ведотина в Российской Федерации..... 188

Грачёв А. Е., Грибанова Е. О., Рыжко В. В., Гальцева И. В., Капранов Н. Н., Накастоев И. М., Бальжанова Я. Б., Королёва Д. А., Шухов О. А., Звонков Е. Е.
Первичная интенсификация терапии Макроглобулинемии Вальденстрема высокого риска..... 188

Грибов В. В., Склянная Е. В., Ватутин Н. Т., Эль-Хатиб М. А.
Частота развития лекарственного поражения печени у онкогематологических больных..... 189

Данилец В. В., Буланов А. Ю., Алекперова С. Б., Мартынова Е. А., Жемчугин Д. Е., Дрозд Т. С., Яроцкая И. А.
Показатели титра вируснейтрализующих антител у людей, вакцинированных от COVID-19, и критерии их отбора для донорства антиковидной плазмы..... 189

Данилина А. М., Рыжко В. В., Двирнык В. Н., Обухова Т. Н., Накастоев И. М., Бальжанова Я. Б., Новикова А. А., Грибанова Е. О.
Вовлечение центральной нервной системы при множественной миеломе..... 190

Девлетбиева М. Р.
Особенности манифестации острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков..... 191

Демин М. В., Тихомиров Д. С., Бидерман Б. В., Дроков М. Ю., Судариков А. Б., Туполева Т. А., Филатов Ф. П.
Возникновение штаммов ЦМВ, устойчивых к ганцикловиру, у реципиентов алло-ТГСК..... 191

Денисова Е. Н., Пурло Н. В., Тишкова Д. Э., Тихомиров Д. С., Галстян Г. М.
Новая коронавирусная инфекция (НКВИ) у пациентов множественной миеломой (ММ), получающих лечение программным гемодиализом..... 191

Джумабаева Б. Т., Бирюкова Л. С., Марьина С. А.
Терапия лимфопролиферативных заболеваний, сопровождавшихся поражением почек..... 192

Дмитрова А. А., Дроков М. Ю., Туполева Т. А., Кузьмина Л. А., Васильева В. А., Довыденко М. В., Попова Н. Н., Ахмедов М. И., Никифорова Н. Н., Дубняк Д. С., Старикова О. С., Тихомиров Д. С., Демин М. В., Паровичникова Е. Н.
Влияние ЦМВ-серопозитивности в парах донор / реципиент на частоту возникновения ЦМВ-инфекции у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток..... 192

Докшина И. А., Лагунова О. Р., Минаева Н. В., Фокина Е. С., Исаева Н. В., Сарпова М. В., Максимов О. Д., Эндакова А. И., Данилова И. Н.
Минимальная остаточная болезнь — индикатор прогноза эффективности лечения Ph-позитивного острого лимфобластного лейкоза..... 193

Дорофеева А. И., Шипунова И. Н., Лучкин А. В., Фидарова З. Т., Михайлова Е. А.
Характеристики мультипотентных мезенхимных стромальных клеток, полученных из костного мозга больных апластической анемией до начала лечения..... 193

Дорохина Е. И., Моисеева Т. Н., Шуплецова И. А., Ковригина А. М.
Особенности клинического течения заболевания у больных нодулярной лимфомой Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) в зависимости от иммуногистохимического подварианта (ИГХП) опухоли..... 194

Дорохина Е. И., Моисеева Т. Н., Ковригина А. М., Шуплецова И. А., Чабаева Ю. А., Аль-Ради Л. С., Пискунова И. С., Смирнова С. Ю., Мангасарова Я. К., Кравченко С. К.
Результаты терапии больных нодулярной лимфомой Ходжкина с лимфоидным преобладанием в зависимости от иммуногистохимического подварианта опухоли..... 195

Дорохина Е. И., Моисеева Т. Н., Ковригина А. М., Шуплецова И. А., Чабаева Ю. А., Аль-Ради Л. С., Мангасарова Я. К., Кравченко С. К.
Результаты лечения больных нодулярной лимфомой Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) с распространенными стадиями в зависимости от индукционного курса химиотерапии..... 195

Дрокова Д. Г., Попова Н. Н., Захарько Е. И., Рыбкина Е. Б., Лавришинец К. А., Марьина С. А., Ускова О. С., Дроков М. Ю., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Двирнык В. Н., Паровичникова Е. Н.
Особенности гуморального иммунитета у больных на ранних сроках после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток..... 196

Духинова М.
Новый биоактивный агент Синтезит безопасно восстанавливает гемостаз крови..... 197

Ефимова Л. П., Зинина Е. Е.
Трудный диагноз коагулопатии у беременной женщины..... 198

Жарков П. А., Андреева Т. А., Асекретова Т. В., Белкина Ю. Е., Демихов В. Г., Зинина Е. Е., Колясина Т. А., Лебедев В. В., Маркова И. В., Воронин К. А., Осмульская Н. С., Петров В. Ю., Скобин В. Б., Спичак О. В., Шелехова Т. В., Шерстнев Д. Г.
Применение эмицизумаба у детей с ингибиторной формой гемофилии А в реальной клинической практике позволяет снизить количество кровотечений более чем на 98%..... 198

Железнякова С. В.[1], Железняков А. Л.[2], Крылова Т. В.[1]
Оценка эффективности новых подходов в организации донорства в условиях пандемии..... 199

Жеребцова Е. Н., Голубцов В. В.
Связь между группами крови АВО — риском заражения и летальностью — у пациентов с COVID-19..... 199

Завражная А. В., Харченко А. В., Склянная Е. В.
Частота анемии при остром инфаркте миокарда..... 200

Зайцев Д. А., Лукина К. А., Данилина А. М., Пискунова И. С., Гармаева Т. Ц., Троицкая В. В.
Сравнительный анализ востребованности телемедицинских консультаций НМИЦ гематологии многопрофильными и специализированными медицинскими организациями субъектов РФ..... 200

Закурдаева К. А., Гаврилина О. А., Васильева А. Н., Дубов В. С., Дубов С. К., Воробьев В. И., Бутаев Л. С., Сухарева А. М., Гаврилова Л. В., Торопова И. Ю., Попова М. О., Синяев А. А., Капланов К. Д., Петренко А. А., Гришунина М. Е., Самойлова О. С., Очирова О. И., Челышева Е. Ю., Аль-Ради Л. С., Свешникова Ю. В., Рахмани А. Ф., Шуваев В. А., Чабаева Ю. А., Паровичникова Е. Н.
Формирование гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 у больных с гематологическими заболеваниями, перенесших COVID-19..... 201

Зарубин М. В., Бабушкин О. С., Зазнобов М. Е., Агапитов Э. А., Курносов Н. В., Ихисеева Л. В., Смирнова О. Ю., Тищенко Т. А., Охлопкова О. И., Русанова М. А., Ильченко С. В., Жибурт Е. Б.
Заготовка донорской крови и COVID-19..... 201

Захарько Е. И., Двирнык В. Н., Чабаева Ю. А., Дрокова Д. Г., Рыбкина Е. Б., Лавришинец К. А., Булгаков А. В., Троицкая В. В., Куликов С. М., Фидарова З. Т., Лукьянова И. А., Гаврилина О. А., Гапонова Т. В., Панасенко М. Н., Паровичникова Е. Н.
Концентрация VEGFA, VEGFR1, VEGFR2 у пациентов с острым лейкозом в дебюте заболевания..... 202

Зверева О. Н.
Парапротеинемические гемобластозы у населения Европейского Севера..... 202

Звонков Е. Е., Габеева Н. Г., Королева О. М., Дроков М. Ю., Королева Д. А., Татарникова С. А., Обухова Т. Н., Бидерман Б. В., Судариков А. Б., Ковригина А. М., Кузьмина Л. А., Савченко В. Г., Паровичникова Е. Н.
Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови (алло-ТГСК) пациенту с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) с мутацией в гене TP53 из группы очень высокого риска. Клинический случай..... 203

Звонков Е. Е., Королева Д. А., Габеева Н. Г., Щецова О. О., Рогожкина Д. С., Ковригина А. М., Паровичникова Е. Н.
Первый опыт терапии больных первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомой центральной нервной системы (ПДВККЛ ЦНС) по протоколу «CNS-2021»..... 203

Зозуля Н. И., Васильев С. А., Двирнык В. Н., Галстян Г. М., Гурия Г. Т.
Причины вариабельности наследственных тромбоцитопатий и варианты проведения гемостатической терапии..... 204

Зорина Н. А., Минаева Н. В., Лучинин А. С., Фокина Е. С., Хоробрых М. Н., Шерстнёв Ф. С., Лагунова О. Р., Самарина С. В., Парамонов И. В.
Роль аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при лечении рефрактерных/рецидивирующих лимфом..... 205

Зуморина Э. М., Липатов И. С., Тезиков Ю. В., Амосов М. С.
Контроль эффективности превенции преэклампсии с применением показателей среднего объема тромбоцитов и количества десквамированных эндотелиоцитов..... 205

Иваногло Н. М., Крылова Т. В., Шапошникова И. В., Козак С. С.
Обеспечение лечебных учреждений Пензенской области компонентами донорской крови в условиях пандемии COVID-19..... 206

Игнатова Е. Н., Туполева Т. А., Гапонова Т. В.
Маркеры вирусов гепатитов В и С у пациентов с заболеваниями системы крови при моно- и сочетанной формах инфекции..... 207

Игнатьев С. В., Лучинин А. С., Лянгузов А. В., Осипова Е. С.
Результаты исследования *Clostridium difficile*-ассоциированной инфекции в гематологическом стационаре..... 207

Иругова Э. З., Пустовая Е. И., Колошейнова Т. И., Меликян А. Л.
Дифференциальная диагностика тромбоцитопений..... 208

Исинова Г. А., Гаврилина О. А., Котова Е. С., Лукьянова И. А., Фидарова З. Т., Соколов А. Н., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.
Результаты лечения больных Ph-негативными острыми лейкозами со смешанным иммунофенотипом (ОЛСФ) на протоколах Российской исследовательской группы по лечению острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) взрослых..... 208

Йовдий А. В., Бутина Е. В., Смольникова М. В., Попонина Е. А.
Мониторинг посттрансплантационного донорского химеризма по антигенам эритроцитов..... 209

Калинкина О. Б., Тезиков Ю. В., Липатов И. С.
Риск венозной тромбоэмболии у пациенток на менопаузальной гормональной терапии во время пандемии COVID-19..... 210

Калмыкова О. С., Дубинкин И. В., Демидова Е. С., Климова Н. А., Гапонова Т. В.
Клинический случай аллоиммунизации реципиента по системе Kidd..... 210

Камельских Д. В., Коломийченко М. Е., Тихомиров Д. С., Старкова О. Г., Абакаров Р. Р., Теляшов М. А., Булгаков А. В., Туполева Т. А., Гапонова Т. В.
Выявление антител к возбудителю новой коронавирусной инфекции у доноров крови и (или) ее компонентов..... 211

Камельских Д. В., Коломийченко М. Е., Дроков М. Ю., Спицын В. К., Джиоты Ф. И., Тюмнева К. А., Калмыкова О. С., Демидова Е. С., Дубинкин И. В., Булгаков А. В., Гапонова Т. В.
Анализ частоты возникновения посттрансфузионных реакций у больных заболеваниями системы крови, связанных с переливанием концентратов тромбоцитов, заготовленных методом аппаратного афереза..... 211

Камельских Д. В., Коломийченко М. Е., Булгаков А. В., Гапонова Т. В.
Реакции и осложнения у доноров крови и (или) ее компонентов в связи донацией..... 212

Капорская Т. С., Ребриков А. Н., Петрова Л. М., Лыскова В. А., Малюшкина Е. С., Хороших О. В., Киселева Н. В., Мишарина Н. П., Новопашина Н. Н., Лавшук А. М., Шнайдер А. А., Алексеенко Д. И.
Результаты трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе в ГБУЗ ордена «Знак почета» Иркутская областная клиническая больница с 2016 по 2021 г. 212

Капорская Т. С., Ребриков А. Н., Петрова Л. М., Шнайдер А. А., Лыскова В. А., Малюшкина Е. С., Романова Е. В., Лужнова Н. Н., Кустанович М. А.
Клинический случай использования ингибитора BCL-2 у пациента с первично-резистентной формой острого лейкоза 213

Карамова А. З., Воронцова А. А., Богданова Е. В.
Оказание специализированной медицинской помощи больным с Т-клеточными лимфомами кожи в РФ 213

Кардашевская Л. И., Склянная Е. В., Михайличенко Е. С.
Анемия у «постковидных» кардиологических пациентов 214

Карпенко Д. В., Дорофеева А. И., Бигильдеев А. Е.
Активация экспрессии IL1B в MMCK человека в ответ на различные стимулы коррелирует со статусом метилирования CpG в его промоторе 214

Карпова О. В.
Служба крови многопрофильного стационара в условиях COVID-19 215

Катаева Е. В., Клинушкина Е. Ф., Чуксина Ю. Ю., Савин А. О., Митина Т. А.
Терапия ингибитором брутонтирозинкиназы — Ибрутинибом рецидивных/резистентных форм хронического лимфолейкоза 215

Кашлакова А. И., Юрьев И. С., Тихомиров Д. С., Фидарова З. Т., Троицкая В. В., Туполева Т. А., Клясова Г. А., Паровичникова Е. Н.
Частота выявления вируса герпеса человека 6-го типа у больных гемобластозами и депрессиями кроветворения 216

Ким А. Ю., Зоренко В. Ю., Полянская Т. Ю., Карпов Е. Е., Садыкова Н. В., Петровский Д. Ю., Сампиев М. С., Королева А. А., Голобоков А. В., Ткачук А. И., Мишин Г. В.
Клинический случай нетипичного течения синовита у больного гемофилией 216

Кирьянова Г. Ю., Чечеткин А. В., Гришина Г. В., Красильщикова И. В., Касьянов А. Д.
Новые добавочные растворы для хранения декриоконсервированных эритроцитсодержащих компонентов крови 217

Киселева Е. А., Чечеткин А. В., Касьянов А. Д., Макеев А. Б.
Организационные особенности, безопасность и эффективность сочетанных донаций тромбоцитов и эритроцитов за одну процедуру афереза у доноров 217

Киценко А. Е., Лучкин А. В., Абрамова А. В., Фидарова З. Т., Двирнык В. Н., Яцык Г. А., Михайлова Е. А.
Роль магнитно-резонансной томографии в комплексной оценке перегрузки железом у больных апластической анемией 218

Киценко Е. А., Меликян А. Л., Шмаков Р. Г., Манукьян Г. В., Гилязитдинова Е. А., Соколова М. А., Колосова Л. Ю., Виноградова М. А., Полушкина Е. С., Щукина А. А.
Особенности диагностики и лечения беременных с хроническими миелопролиферативными заболеваниями и портальной гипертензией 218

Клименко Е. С., Данишян К. И., Соболева О. А., Сабиров К. Р., Грибанова Е. О., Канаева М. Л., Галстян Г. М., Костина И. Э., Мальчикова А. О., Клясова Г. А.
Случай успешного лечения интестинального мукормикоза 219

Коваленко А. В., Данишян К. И., Соболева О. А., Прасолов Н. В.
Выполнение лапароскопической пиелолитотомии при нарушениях гемостаза 219

Ковынев И. Б., Поспелова Т. И., Веряскина Ю. А., Титов С. Е., Алиев Р. Ф.
МикроРНК- профилирование костного мозга больных острым миелобластным лейкозом на фоне инфекции COVID-19 220

Кожемяко О. В., Кривоносова Н. В., Хомичук Т. В., Жибурт Е. Б.
Результаты определения уровня антител к вирусу SARS-CoV-2 у доноров в Хабаровске 220

Кольгаева Э. И., Дроков М. Ю., Омарова Ф. А., Попова Н. Н., Никифорова Н. М., Дмитрова А. А., Карасева Л. А., Сайдуллаева И. С., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.
Частота встречаемости и степень выраженности синдрома высвобождения цитокинов у пациентов после алло-ТГСК в зависимости от вида трансплантации 221

Конова З. В., Паровичникова Е. Н., Хамаганова Е. Г., Урыбин И. Ю., Дроков М. Ю., Попова Н. Н., Масликова У. В., Омарова Ф. А., Кольгаева Э. И., Старикова О. С., Дубняк Д. С., Васильева В. А., Гальцева И. В., Кузьмина Л. А., Савченко В. Г.
Гены киллерных иммуноглобулиноподобных рецепторов и их лиганды при трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток от гаплоидентичного донора у пациентов с острыми лейкозами 221

Конова З. В., Паровичникова Е. Н., Гальцева И. В., Капранов Н. М., Давыдова Ю. О., Куликов С. М., Дроков М. Ю., Попова Н. Н., Старикова О. С., Дубняк Д. С., Васильева В. А., Масликова У. В., Омарова Ф. А., Кузьмина Л. А., Савченко В. Г.
Сравнение реконституции натуральных киллерных клеток после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора в зависимости от варианта Т-клеточной деплеции 222

Королева А. А., Зоренко В. Ю., Полянская Т. Ю., Карпов Е. Е., Садыкова Н. В., Петровский Д. Ю., Сампиев М. С., Мишин Г. В., Голобоков А. В., Хаупшева А. В.
Клинический случай оперативного лечения гемофилической артропатии у женщины 223

Королева Д. А., Щецова О. О., Дроков М. Ю., Габеева Н. Г., Васильева В. А., Бидерман Б. В., Обухова Т. Н., Ковригина А. М., Галстян Г. М., Судариков А. Б., Гальцева И. В., Клясова Г. А., Кузьмина Л. А., Звонков Е. Е., Паровичникова Е. Н.
Собственный опыт трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови у больных с TP53-мутированными формами ЛКМ 224

Королева Д. А., Дроков М. Ю., Щецова О. О., Габеева Н. Г., Гаврилина О. А., Рогожкина Д. С., Гармаш А. С., Татарникова С. А., Смольянинова А. К., Бадмажапова Д. С., Беляева А. В., Челмаков А. М., Королева О. М., Васильева В. А., Бидерман Б. В., Абрамова Т. В., Обухова Т. Н., Ковригина А. М., Галстян Г. М., Судариков А. Б., Гальцева И. В., Двирнык В. Н., Клясова Г. А., Кузьмина Л. А., Звонков Е. Е., Паровичникова Е. Н.
Результаты выполнения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у больных агрессивными В- и Т-клеточными лимфомами 224

Королева О. М., Кузьмина Л. А., Васильева В. А., Дроков М. Ю., Михальцова Е. Д., Довыденко М. В., Конова З. В., Попова Н. Н., Миронова Д. А., Паровичникова Е. Н.
Использование трифункциональных алкилирующих соединений с целью повышения эффективности трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с гемобластозами с высоким риском поражения ЦНС 225

Кострома И. И., Сабитова Р. Р., Сидорова Ж. Ю., Котельников П. А., Потихонова Н. А., Грицаев С. В.
Интенсивность режима кондиционирования и сроки приживления аутотрансплантата у больных множественной миеломой 226

Кострома И. И., Сабитова Р. Р., Котельников П. А., Сидорова Ж. Ю., Грицаев С. В.
Сравнительная оценка выживаемости больных множественной миеломой после аутологичной трансплантации гемопоэтических клеток с применением разных режимов кондиционирования 227

Кострома И. И., Чубукина Ж. В., Сидорова Ж. Ю., Сабитова Р. Р., Глазанова Т. В., Грицаев С. В.
Минимальная резидуальная болезнь и количество $CD34^+$ клеток, циркулирующих в периферической крови больных ММ в день первого сеанса лейкоцитафереза при заготовке аутотрансплантата 227

Котова Е. С., Гаврилина О. А., Исинова Г. А., Февралева И. С., Судариков А. Б., Чабаева Ю. А., Куликов С. М., Грибанова Е. О., Соколов А. Н., Фидарова З. Т., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.
Факторы риска и характеристики тромботических осложнений у взрослых больных Ph-негативными острыми лимфобластными лейкозами, получающих терапию по протоколу «ОЛЛ-2016» 227

Кохно А. В., Одиноченко Ю. А., Моисеева Т. Н., Зозуля Н. И., Меликян А. Л., Туркина А. Г., Лазарева О. В., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.
Организационные подходы по изменению времени приема врачом-гематологом пациентов с гематологическими и онкогематологическими заболеваниями 229

Кохно А. В., Бидерман Б. В., Судариков А. Б., Треглазова С. А., Абдуллаев А. О., Чабаева Ю. А., Троицкая В. В., Двирнык В. Н., Обухова Т. Н., Куликов С. М., Паровичникова Е. Н.
Мутационный профиль у пациентов с миелодиспластическим синдромом 229

Кочеткова К. А., Бахтина В. И., Ольховик Т. И., Сафиуллина Е. Б., Демко И. В.
Анализ данных пациентов с острыми лейкозами, проходивших лечение в гематологических стационарах Красноярского края с 2018 по 2020 год 230

Кочкарева Ю. Б., Виноградова О. Ю., Иванова В. Л., Панкрашкина М. М., Шихбабаева Д. И., Новицкая Н. В., Аршанская Е. Г., Лазарев И. Е., Маркова Е. Е., Кудрявцева О. А., Муха Л. А., Черников М. В., Кобзев Ю. Н., Птушкин В. В.
Опыт применения орального ингибитора протеасом при рецидивирующих формах множественной миеломы в Московском Городском гематологическом центре 230

Кочкарева Ю. Б., Виноградова О. Ю., Шаркунов Н. Н., Дмитриева Е. А., Иванова В. Л., Панкрашкина М. М., Новицкая Н. В., Аршанская Е. Г., Лазарев И. Е., Маркова Е. Е., Муха Л. А., Шихбабаева Д. И., Черников М. В., Кобзев Ю. Н., Птушкин В. В.
Опыт применения комбинации элотузумаб, леналидомид и дексаметазон при рецидивирующей множественной миеломе 231

Кравченко С. К., Мисюрина А. Е., Магомедова А. У., Бабаева Ф. Э., Сычевская К. А., Обухова Т. Н., Двирнык В. Н., Ковригина А. М., Захарько Е. И., Мисюрин В. А., Бидерман Б. В.
В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности, клиническая гетерогенность заболевания 232

Кремнева Н. В., Дудина Г. А., Немыкин В. Н.
Клинические особенности течения лимфомы Ходжкина у ВИЧ-инфицированных пациентов 232

Кузнецов С. И., Шестаков Е. А., Гусаров В. Г., Фатеев С. А., Жибурт Е. Б.
Переливание крови в госпитале COVID-19 233

Кузьмина Е. А., Челышева Е. Ю., Немченко И. С., Петрова А. Н., Быкова А. В., Гурьянова М. А., Шухов О. А., Степанова Е. А., Кохно А. В., Туркина А. Г.
Характеристика гематологической токсичности и эффективность лечения у больных хроническим миелолейкозом при терапии аллостерическим ингибитором BCR::ABL1-тирозинкиназы асциминибом 233

Кузьмина Т. П., Давыдкин И. Л., Хайретдинов Р. К., Наумова К. В., Мордвинова Е. В.
Нарушения вазорегулирующей функции эндотелия у больных хроническим лимфолейкозом в процессе лечения по схеме FCR 234

Куксина Е. В., Хичева Г. А., Купряшов А. А.
Трансфузии эритроцитов как показатель качества оказания медицинской помощи кардиохирургическим пациентам 235

Кулемина О. В., Сиордия Н. Т., Яковлева Ю. С., Лазорко Н. С., Сбитякова Е. И., Вирц Ю. В., Точеная Е. Н., Алексеева Ю. А., Матвиенко Ю. Д., Ломаиа Е. Г.
Эффективность терапии истинной полицитемии в реальной клинической практике — данные одного центра 235

Кумукова И. Б., Трахтман П. Е., Балашов Д. Н.
Клинический случай: излечение SARS-CoV-2-пневмонии у пациента после алогенной ТГСК в результате применения плазмы реконвалесцентов 236

Кумукова И. Б., Трахтман П. Е., Старостин Н. Н.
Универсальная редукция патогенов в компонентах донорской крови — ближайшая перспектива 236

Куневич Е. О., Мартынкевич И. С., Волошин С. В.
Прогностическая роль мутаций гена EZH2 при фолликулярной лимфоме 237

Куркина Н. В., Скоробогатова Л. Н., Хохлова Л. Н.
Солитарные плазмоцитомы при множественной миеломе (особенности клинического течения и диагностики) 238

Куркина Н. В., Горшенина Е. И., Чегодаева Л. В.
Острая перемежающаяся порфирия: особенности клинического проявления и течения семейных случаев заболевания 238

Куртов И. В., Хайретдинов Р. К., Кривова С. П., Черенова С. Г., Куртова А. И.З, Давыдкин И. Л.
Факторы риска и возможности терапии при рецидивах тромбозов 239

Кюрегян К. К., Асади Мобархан Ф. А., Исаева О. В., Потемкин И. А., Муллин Е. В., Кичатова В. С., Михайлов М. И.
Напряженность популяционного иммунитета к гепатиту В среди условно здорового населения Российской Федерации 239

Лазарева Е. Ю., Павленко С. В., Горбова И. В.
Опыт и перспективы использования донорской плазмы в лечении больных COVID-19 239

Лазарева О. В., Челышева Е. Ю., Виноградова О. Ю., Ломайя Э. Г., Куликовский А. А., Куликовский Д. А., Бахтина В. И., Бурнашева Е. В., Волкова С. А., Володичева Е. М., Гаврилова Л. В., Глонина Н. Н., Голенков А. К., Журавков А. В., Клиточенко Т. Ю., Козьмина М. Н., Константинова Т. С., Косинова М. В., Кучма Г. Б., Лучинин А. С., Лямкина А. С., Напсо Л. И., Сафуанова Г. Ш., Сендерова О. М., Скатова В. С., Федорова Е. Ю., Чагорова Т. В., Шутылев А. А., Куликов С. М., Туркина А. Г.
Результаты анализа 18-летней выживаемости пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ) в субъектах РФ 240

Левченко О. К., Хоменя Е. А., Коробкова А. А., Джулакян У. Л., Паровичникова Е. Н., Менделеева Л. П.
Опыт проведения первичной специализированной аккредитации по специальности гематология на базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России 241

Левченко О. К., Хоменя Е. А., Бойко Н. В., Джулакян У. Л., Гапонова Т. В., Менделеева Л. П., Паровичникова Е. Н.
Особенности проведения первичной специализированной аккредитации по специальности трансфузиология 241

Левченко О. К., Коробкова А. А., Джулакян У. Л., Троицкая В. В., Менделева Л. П., Паровичникова Е. Н.
Обучение специалистов в условиях методического аккредитационно-симуляционного центра ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России 241

Лепик К. В., Михайлова Н. Б., Федорова Л. В., Кондакова Е. В., Цветкова Л. А., Лепик Е. Е., Волков Н. П., Бейнарович А. В., Стельмах Л. В., Демченкова М. В., Смыкова О. Г., Коцелябина П. В., Моисеев И. С., Байков В. В., Кулагин А. Д.
Долгосрочные результаты иммунотерапии ниволумабом в Российской популяции пациентов с резистентной и рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина: опыт 5-летнего наблюдения 242

Лепков С. В., Тумян Г. С., Суборцева И. Н., Коломийцев О. А., Кокосадзе Н. В., Бобрик Е. Н., Захаров О. Д., Благова М. Н., Лазарев И. Е., Борисовская С. В., Иващенко Р. А., Савкина К. В., Мануйлова О. О., Шустова Н. С., Купрышина Н. А., Эттингер О. А., Семенова А. А., Никитин И. Г.
Гепатит С-ассоциированные лимфомы маргинальной зоны и COVID-19: особенности клинических проявлений и исход 243

Лесниченко И. Ф., Капустин С. И., Кострома И. И., Грицаев С. В.
Содержание матриксных металлопротеиназ ММП-2 и ММП-9 в костном мозге и периферической крови больных множественной миеломой при проведении аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток 243

Липатов И. С., Тезиков Ю. В.
Стратификация беременных по степени тяжести новой SARS-CoV-2-инфекции по динамической оценке маркеров эндотелиально-гемостазиологической дисфункции 244

Лобанова Т. И., Усикова Е. В., Воробьев В. И., Капланов К. Д., Ульянова М. А., Кобзев Ю.Н. , Птушкин В. В.
Комбинация венетоклакса и гипометилирующих агентов при первичных и вторичных ОМЛ 244

Лукина К. А., Цветаева Н. В., Латышев В. Д., Яцык Г. А., Киценко А. Е., Лукина Е. А.
Метаболизм железа у пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией: перегрузка или дефицит? 245

Лямкина А. С., Ковынев И. Б., Перепечаева М. Л., Гришанова А. Ю., Березина О. В., Поспелова Т. И., Логвиненко Н. И.
Уровень гена miR203a при различных фазах хронического миелолейкоза (ХМЛ) 245

Лямкина А. С., Орлов П. С., Максимов В. Н., Воропаева Е. Н., Поспелова Т. И.
Анализ длины теломер при хроническом миелолейкозе 246

Макарик Т. В., Сабиров К. Р., Киценко Е. А., Степанова Е. А., Треглазова С. А., Февралева И. С., Куликов С. М., Судариков А. Б.
Оценка прогностического значения маркеров тромбофилии у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями 246

Макаров М. С.
Влияние разных доз тикагрелора на активность тромбоцитов человека *in vitro* 247

Макунина Э. А., Соловьев М. В., Фирсова М. В., Шерстнев А. А., Абакумова А. В., Мамаева Е. А., Старцев А. А., Сурин В. Л., Ковригина А. М., Менделеева Л. П.
Сопоставление экспрессии гена MAGE-C1 и белка mage-c1 у больных множественной миеломой в дебюте заболевания 247

Макунина Э. А., Соловьев М. В., Фирсова М. В., Старцев А. А., Абакумова А. В., Мамаева Е. А., Хышова В. А., Гальцева И. В., Сурин В. Л., Менделеева Л. П.
Зависимость противоопухолевого ответа от экспрессии гена MAGE-C1 у больных множественной миеломой.....248

Малолеткина Е. С., Туаева А. А., Лазарева О. В., Гармаева Т. Ц., Паровичникова Е. Н.
Алгоритм проведения выездного мероприятия с оценкой качества оказания специализированной медицинской помощи (СМП) в субъектах РФ.....249

Малышева Н. А.
Психологические особенности как личностные механизмы вовлечения добровольцев в донорство костного мозга.....250

Мамаев Н. Н., Шакирова А. И., Зубаровская Л. С.
Новый взгляд на клиническое значение феномена гиперэкспрессии гена BAALC у больных ОМЛ.....250

Мамаева Е. А., Фирсова М. В., Соловьев М. В., Абакумова А. В., Старцев А. А., Макунина Э. А., Костина И. Э., Ковригина А. М., Менделеева Л. П.
Особенности клинической характеристики множественной миеломы, осложненной костными плазмоцитомами.....251

Мамонов В. Е., Писецкий М. М., Вартикян А. А., Чемис А. Г.
Артродез голеностопного сустава индивидуальным имплантом при аваскулярном некрозе блока таранной кости у больной в ремиссии острого лимфобластного лейкоза. Клинический случай.....252

Мамонов В. Е., Вартикян А. А., Чемис А. Г., Писецкий М. М., Доценко В. В.
Передняя декомпрессия и межтеловой спондилодез L5-S1 у пациентки с лимфомой Ходжкина. Клинический случай.....252

Марьина С. А., Соболева Н. П., Петрова Н. А., Ускова О. С., Орданина К. А., Ковалева П. А., Двирнык В. Н.
IgE-моноклональная гаммапатия: анализ собственных данных.....253

Меликян А. Л., Суборцева И. Н., Гилязитдинова Е. А., Колошейнова Т. И., Шашкина К. С., Горгидзе Л. А., Куликов С. М.
Беременность у пациенток с эссенциальной тромбоцитемией.....253

Минаева Н. В., Зорина Н. А., Хоробрых М. Н., Шерстнев Ф. С., Исаева Н. В., Парамонов И. В.
Результаты получения аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у неродственных доноров.....254

Миносян Л. А.
Планомерная и прогнозируемая работа с донорскими кадрами на Крайнем Севере в период коронавируса.....254

Михайлов А. М., Бессмельцев С. С., Семёнова Н. Ю., Хмельницкая Н. М., Один В. И., Поляков А. С.
Идиопатическая, ВИЧ и герпес-вирус-8-негативная болезнь Кастлемана как аутоиммунный продуктивный васкулит.....255

Михайлов Е. С., Глазунова В. В., Тлевцежева А. А., Черныш С. А., Гранаткин М. А., Спирин А. В., Салогуб Г. Н., Доронин В. А., Никитин Е. А., Птушкин В. В.
Анализ факторов влияния на прогноз первичной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы центральной нервной системы.....255

Михайлова Н. Б., Никитин Е. А., Волков Н. П., Иванова М. О., Калашникова О. Б., Лепик К. В., Борзенкова Е. С., Шмидт Д. И., Кондакова Е. В., Кудяшева О. В., Дмитриева Е. А., Гиндина Т. Л., Власова Ю. Ю., Птушкин В. В., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.
Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) в эру новых препаратов.....256

Мишин Г. В., Зоренко В. Ю., Карпов Е. Е., Садыкова Н. В., Голобоков А. В., Сампиев М. С., Петровский Д. Ю., Королева А. А., Ткачук А. И., Ким А. Ю., Полянская Т. Ю.
Модульное эндопротезирование коленного сустава у пациента с тяжелой формой гемофилии А.....257

Момот А. П., Николаева М. Г., Мамаев А. Н., Момот Д. А., Неймарк М. И., Эпп Д. П.
Ранние сдвиги со стороны системы гемостаза, фибринолиза и воспаления, ассоциированные с летальным исходом при тяжелой форме вирусной инфекции COVID-19.....257

Моор Ю. В., Голышкова О. С., Просвирина Н. В.
Критерии отбора доноров для заготовки антиковидной плазмы.....257

Мордвинова Е. В., Кузьмина Т. П., Наумова К. В.
Выявление особенностей изменения содержания эндотелина-1 в крови у больных множественной миеломой.....258

Мустяцэ В. Г., Никифор Л. А., Мустяцэ Л. З.
Менеджмент неходжкинских лимфом с первичным поражением лимфатического глоточного кольца.....258

Мустяцэ В. Г.
Таргетная терапия рецидивов множественной миеломы.....259

Мустяцэ Л. З., Пынзарь С. Г., Мустяцэ В. Г., Сгибнева-Бобейко Н. В.
К вопросу об эссенциальной тромбоцитемии.....259

Назарова Е. Л., Сухорукова Э. Е., Дьяконов Д. А., Самарина С. В.
Молекулярные маркеры синдрома Рихтера у больных хроническим лимфолейкозом.....260

Накастоев И. М., Грачев А. Е., Рыжко В. В., Грибанова Е. О.
Предварительные результаты применения анти-CD38 моноклонального антитела в первой линии терапии больных множественной миеломой из группы высокого риска.....260

Накастоев И. М., Соловьев М. В., Рыжко В. В., Менделеева Л. П., Грибанова Е. О.
Множественная миелома с поражением желудочно-кишечного тракта. Описание случая.....261

Налбандян С. А., Модел С. В., Новиков В. А., Галстян Г. М.
Успешный опыт применения «Аллапинина» при желудочковой эктопической активности высоких градаций в сопроводительной терапии больных острыми лейкозами с приобретенным синдромом удлиненной электрической систолы сердца.....261

Наумова К. В., Гриценко Т. А., Ведьманова Е. И., Давыдкин И. Л., Кузьмина Т. П., Мордвинова Е. В.
Клинический случай развития клинических проявлений мультифакторной тромбофилии после 40 лет.....262

Немченко И. С., Цыба Н. Н., Туркина А. Г., Меликян А. Л., Ковригина А. М., Обухова Т. Н.
Миелоидные/лимфоидные новообразования с перестройкой гена PDGFRB: диагностика, лечение.....262

Никулина Е. Е., Пшеничный А. С., Рисинская Н. В., Северина Н. А., Февралева И. С., Сидорова Ю. В., Судариков А. Б.
Определение мутаций FLT3 и STR-профиля на материале архивных мазков костного мозга.....263

Никулина О. Ф., Цветаева Н. В., Чавынчак Р. Б., Авербух О. М., Захарько Е. И., Двирнык В. Н., Лукина Е. А.
Терапия резистентных форм АИГА ритуксимабом в редуцированных дозах.....264

Новикова А. А., Клясова Г. А., Грибанова Е. О., Рыжко В. В., Паровичникова Е. Н.
Пневмонии у больных множественной миеломой при проведении противоопухолевой терапии.....264

Новикова Д. В., Кохно А. В., Моисеева Т. Н., Соловьев М. В., Аль-Ради Л. С., Ковригина А. М., Двирнык В. Н., Гальцева И. В.
Миелодиспластический синдром в сочетании с MGUS и парциальной красноклеточной аплазией.....265

Новикова Д. В., Кохно А. В., Моисеева Т. Н., Аль-Ради Л. С., Ковригина А. М., Двирнык В. Н.
Парциальная красноклеточная аплазия, вызванная парвовирусной инфекцией и возникшая после лечения лимфомы Ходжкина.....266

Новикова Т. Ю., Обухова Т. Н., Кохно А. В., Кислицына М. А., Алимова Г. А., Борисова А. Ю., Гребенюк Л. А., Ершов А. А., Паровичникова Е. Н.
Выявление скрытых геномных дисбалансов (вариаций числа копий и однородительских дисомий) методом сравнительной геномной гибридизации на микрочипах у больных миелодиспластическим синдромом с избытком бластов и нормальным кариотипом.....266

Овсепян В. А., Лучинин А. С.
Прогностическое значение интерстициальной делеции 13q14 в общей выживаемости больных хроническим лимфолейкозом.....267

Ольховский И. А., Поспелова Т. И., Горбенко А. С., Столяр М. А., Сидорова Ю. В., Судариков А. Б., Бахтина В. И., Михалёв М. А., Капорская Т. С., Колесникова М. А., Лыскова В. А.
Результаты комплексного анализа экспрессии мРНК генов WT1, HMGA2, EVI1, BAALC и PRAME в пробах венозной крови пациентов с острыми лейкозами.....267

Ольховский И. А., Почтарь Е. В., Горбенко А. С., Столяр М. А., Дмитриева Е. А., Бахтина В. И., Михалёв М. А., Луговская С. А.
Молекулярно-генетическое и иммунофенотипическое определение экспрессии ROR1 в лейкоцитах крови при ХЛЛ.....268

Омарова Ф. А., Дроков М. Ю., Попова Н. Н., Давыдова Ю. О., Капранов Н. М., Никифорова К. А., Старикова О. С., Масликова У. В., Сайдуллаева И. С., Карасева Л. А., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Гальцева И. В., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.
Влияние антитимоцитарного глобулина в составе схем профилактики реакции «трансплантат против хозяина» с использованием посттрансплантационного циклофосфамида на восстановление Т-клеточного звена иммунитета после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.....268

Орлова А. А., Обухова Т. Н., Новикова Т. Ю., Габеева Н. Г., Беляева А. В., Сейдалиева К. Р., Кузнецова С. А., Ковригина А. М., Звонков Е. Е.
Случай сложной t(8;14;18)(q24;q32;q21), вариант double-hit, у больной фолликулярной лимфомой с трансформацией в В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности.....269

Островская Е. А., Буланов А. Ю., Костин А. И., Литвинова Е. П., Полуэктова В. Б., Филатова А. П., Боровкова Н.В.
Эффективность применения реконвалесцентной плазмы в комплексе терапии COVID-19.....270

Охота В. К., Новикова Д. В., Пискунова И. С., Дорохина Е. И., Аль-Ради Л. С., Моисеева Т. Н.
Паравертебральная локализация опухоли при лимфопролиферативных заболеваниях.....270

Очирова О. Е., Уланова И. С., Алексеева А. Н., Жалсанова Э. Б., Карпова А. Г., Хажеева А. А.
Особенности терапии пациента с множественной миеломой с двойной рефрактерностью в условиях заражения новой вирусной инфекцией SARS-CoV-2 в тяжелой форме.....271

Очирова О. Е., Уланова И. С., Алексеева А. Н., Жалсанова Э. Б., Карпова А. Г., Хажеева А. А.
Особенности терапии хронического лимфолейкоза в условиях пандемии COVID-19.....271

Панасенко М. Н., Двирнык В. Н., Лазарева О. В., Малолеткина Е. С., Наумова И. Н., Марьина С. А., Захарько Е. И., Орел Е. Б., Карпова И. В., Гармаева Т. Ц.
Анализ возможности осуществления полноценного комплекса лабораторных исследований на этапах оказания специализированной медицинской помощи (СМП) пациентам с заболеваниями системы крови (ЗСК).....272

Панева М. А., Кириллова Е. Г., Пелипас И. М.
Диагностика лимфопролиферативного заболевания у пациента с выраженной коморбидностью.....272

Парамонова Е. В., Аракелян А. В., Шпирко В. О., Лифенцев Д. С., Кичигина М. Ю., Тупицына Д. Н., Семенова А. А., Тумян Г. С., Трофимова О. П.
Результаты лечения больных с локальными стадиями лимфомы Ходжкина.....273

Передельская А. Д., Пономарев Р. В., Чавынчак Р. Б., Лукина Е. А.
Ложная диагностика иммунной тромбоцитопении у пациента с болезнью Гоше.....273

Перфилова Е. А., Минаев М. С., Дьяконов Д. А., Росин В. А.
Оценка роли CD163⁺ макрофагов и CD15⁺ нейтрофилов в прогнозе течения нодулярного склероза лимфомы Ходжкина.....274

Петинати Н. А., Давыдова Ю. О., Никифорова К. А., Бигильдеев А. Е., Арапиди Г. П., Кузьмина Л. А., Дризе Н. И., Паровичникова Е. Н.
Динамика изменений концентрации Т-клеток и цитокинов в крови пациентов после введения мультипотентных мезенхимных стромальных клеток для профилактики развития острой реакции трансплантат против хозяина.....274

Петинати Н. А., Капранов Н. М., Давыдова Ю. О., Бигильдеев А. Е., Пшеничникова О. С., Карпенко Д. В., Дризе Н. И., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.
Иммунофенотипические различия мультипотентных мезенхимных стромальных клеток эффективных и неэффективных при профилактике острой реакции трансплантат против хозяина.....275

Петренко А. А., Кислова М. И., Дмитриева Е. А., Никитин Е. А., Виноградова О.Ю., Птушкин В. В.
Эффективность венетоклакс-содержащих схем у пациентов с ХЛЛ при рефрактерности к ибрутинибу.....275

Петровский Д. Ю., Зоренко В. Ю., Полянская Т. Ю., Карпов Е. Е., Сампиев М. С., Садыкова Н. В., Мишин Г. В., Голобоков А. В., Королева А. А.
Варианты гемостатической терапии при эндопротезировании у больных гемофилией А.....276

Пискунова И. С., Моисеева Т. Н., Аль-Ради Л. С., Пластинина Л. В., Дорохина Е. И.
Опыт применения акалабрутиниба у пациентов с ХЛЛ в НМИЦ гематологии.....277

Погорелов В. М., Уртаев Б. М., Симанин Р. А.
Тромбопоэтическая неоднородность приобретенных коагулопатий.....277

Полянская Т. Ю., Зоренко В. Ю., Карпов Е. Е., Февралева И. С., Садыкова Н. В., Сампиев М. С., Мишин Г. В., Голобоков А. В., Петровский Д. Ю., Королева А. А., Ковригина А. М., Клясова Г. А., Костина И. Э.
Осложнения и предрасполагающие факторы их развития у больных гемофилией при эндопротезировании крупных суставов...278

Пономарев И. А., Ширинли Ш. Н., Пушин Д. М., Ивлев Д. А., Узлова С. Г., Гурия Г. Т.
Методика исследования смены агрегатного состояния крови с учетом анатомических особенностей структуры сосудов.....278

Попова М. О., Цыганков И. В., Рогачева Ю. А., Чекалов А. М., Лепик К. В., Стельмах Л. В., Михайлова Н. Б., Байков В. В., Кулагин А. Д.
Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ-инфекции: результаты проспективного исследования случай-контроль.....279

Попова Н. Н., Дроков М. Ю., Давыдова Ю. О., Капранов Н. М., Омарова Ф. А., Масликова У. В., Никифорова Н. М., Кольгаева Э. И., Миронова Д. А., Сайдуллаева И. С., Карасева Л. А., Васильева В. А., Гальцева И. В., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н.
Роль субпопуляций Т-клеток памяти в развитии рецидива острого лейкоза у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.....279

Поспелова Т. И.,, Березина О. В.,, Нечунаева И. Н., Колесникова М. А., Мишенин А. В., Бурундукова М. В., Мельникова Т. В., Агакишиев М. М., Мельниченко Е. В., Обгольц Ю. Н., Борковская А. А., Агеева Т. А., Михно И. П.
Подходы к ведению пациентов с фолликулярной лимфомой в реальной клинической практике г. Новосибирска.....280

Потапенко В. Г., Климович А. В., Щекина Л. А., Улейская Г. И., Медведева Н. В.
Репопуляция В-лимфоцитов после завершения терапии ритуксимабом.....280

Потапенко В. Г., Баумерт Е. В., Ващенков Р. В., Дорофеева Н. В., Забутова Ю. В., Карягина Е. В., Крылова Л. И., Климович А. В., Небелицкая О. В., Новицкий А. В., Рябчикова В. В., Серков А. В., Скороход И. А., Скорюкова К. А., Чагинская Д. А., Котова Н. А., Козыро В. В., Самородова И. А., Медведева Н. В.
Применение карфилзомиба в повседневной клинической практике у пациентов с множественной миеломой, рефрактерных к терапии леналидомидом и бортезомибом.....281

Потапенко В. Г., Климович А. В., Евсеев Д. А., Зинченко А. В., Медведева Н. В.
Злокачественные гистиоцитозы у взрослых.....281

Почтарь Е. В., Наумова Е. В., Дмитриева Е. А., Дегтярева Н. В., Луговская С. А.
Оценка клеточного и неспецифического звена иммунитета при хроническом лимфолейкозе.....282

Прасолов Н. В., Соколова М. А., Васильев С. А.
Антикоагулянтная терапия у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями, перенесших тромбоз абдоминальных вен.....283

Прасолов Н. В., Доброва Н. В., Щербакова О. В., Водолазская Т. В.
Периоперационный период у пациентов, находящихся на длительной терапии варфарином. Опыт ведения пациентов.....284

Прасолов Н. В., Доброва Н. В., Щербакова О. В., Овчинников Н. В., Данишян К. И.
Концентраты факторов свертывания снижают трансфузионную нагрузку при лечении тяжелых кровотечений в гематологии.....284

Приходько И. В., Гурова Э. А., Гурия Г. Т.
Кластеризация рецепторов при активации тромбоцитов.....285

Раджабова А. М., Мартынкевич И. С., Мотыко Е. В., Полушкина Л. Б., Бакай М. П., Кузяева А. А., Потихонова Н. А., Волошин С. В.
FLT3+ острые миелоидные лейкозы: мутационный статус и величина аллельной нагрузки.....285

Рахмани А. Ф., Ковригина А. М., Шуваев В. А.
Эффективность применения таргетной терапии острого миелоидного лейкоза с мутацией гена FLT3 (клинический случай)...286

Ребриков А. Н., Петрова Л. М., Капорская Т. С., Шнайдер А. А., Алексеенко Д. И., Лыскова В. А., Малюшкина Е. С., Романова Е. В., Лужнова Н. Н., Кустанович М. А.
Опыт проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток при острых лейкозах на базе гематологического отделения ГБУЗ ордена «Знак почета» ИОКБ..... 287

Рисинская Н. В., Кожевникова Я. А.2, Мангасарова Я. К., Никулина Е. Е., Юшкова А. А., Демидова Е. Ю., Сурин В. Л., Магомедова А. У., Кравченко С. К., Судариков А. Б.
Аллельный дисбаланс в локусах динуклеотидных микросателлитов региона 16p13.13, расположенных между генами CIITA и SOCS1, при первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфоме..... 287

Рогачева Ю. А., Маркелов В. В., Попова М. О., Волкова А. Г., Николаев И. Ю., Пинегина О. Н., Игнатьева С. М., Богомолова Т. С., Бондаренко С. Н., Зубаровская Л. С., Климко Н. Н., Кулагин А. Д.
Инвазивный микоз, обусловленный *Paecilomyces* spp. у пациентов с гематологическими заболеваниями..... 288

Рогачева Ю. А., Попова М. О., Цыганков И. В., Чекалов А. М., Лепик К. В., Стельмах Л. В., Михайлова Н. Б., Байков В. В., Кулагин А. Д.
Ингибиторы иммунных контрольных точек для лечения рецидивирующих/рефрактерных ВИЧ-ассоциированных лимфом.. 288

Рожков Е. В., Кожемяко О. В., Зейлер Е. И., Рожкова Н. С., Карасева И. А., Лахова Е. А., Жигалина Я. Э.
Совершенствование производства концентрата пулированных патогенредуцированных тромбоцитов..... 289

Романенко Н. А., Кайтанджан Е. И., Стельмашенко Л. В., Шилова Е. Р., Киселева Е. Е., Кулешова А. В., Сидоркевич С. В., Чеботкевич В. Н.
Анализ течения новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19) у больных гемобластозами..... 289

Рудакова Т. А., Моисеев И. С., Барабанщикова М. В., Цветков Н. Ю., Морозова Е. В., Власова Ю. Ю., Смирнова А. Г., Бондаренко С. Н., Кулагин А. Д.
Оценка эффективности дополнительной трансфузии гемопоэтических стволовых клеток в качестве лечения тяжелой гипофункции трансплантата после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток..... 290

Рыбкина Е. Б., Захарько Е. И., Двирнык В. Н., Дрокова Д. Г., Лавришинец К. А., Магомедова А. У.
Оценка эффективности проточной цитометрии для выявления поражения костного мозга при В-крупноклеточных лимфомах..... 290

Сабиров К. Р., Данишян К. И., Прасолов Н. В., Гржимоловский А. В., Соболева О. А., Сальников В. Э., Соркина О. М., Киценко Е. А.
Профилактика рецидивов кровотечений из варикозных вен пищевода и желудка у больных с хроническими миелопролиферативными заболеваниями и внепеченочной портальной гипертензией..... 291

Садыкова Н. В., Полянская Т. Ю., Карпов Е. Е., Сампиев М. С., Голобоков А. В., Петровский Д. Ю., Зоренок В. Ю.
Синовиортез с рифампицином у пациентов с гемофилией после тотального эндопротезирования коленного сустава..... 291

Сайдуллаева И. С., Тихомиров Д. С., Демин М. В., Туполева Т. А., Дроков М. Ю., Дмитрова А. А., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.
Влияние совместимости по системе HLA на вероятность развития инфекции, вызванной герпес-вирусом человека 6-го типа, при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в период приживления трансплантата..... 292

Сальников В. Э., Соболева О. А., Сабиров К. Р., Данишян К. И.
Терапия ран отрицательным давлением у пациентов с гематологической патологией..... 292

Сампиев М. С., Зоренко В. Ю., Полянская Т. Ю., Карпов Е. Е., Садыкова Н. В., Мишин Г. В., Голобоков А. В., Петровский Д. Ю., Королева А. А.
Опыт оперативного лечения гемофилической артропатии голеностопного сустава у больных гемофилией..... 293

Сарпова М. В., Ванеева Е. В., Дьяконов Д. А., Росин В. А., Самарина С. В.
Ассоциация экспрессии белка p53 с делецией гена TP53 и выживаемостью больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой..... 293

Свитина С. П., Сидорова Ж. Ю., Дрижун Ю. С., Грицаев С. В., Капустин С. И.
Полиморфизм генов цитокинов у больных множественной миеломой при различных режимах мобилизации перед проведением ауто-ТГСК..... 294

Северина Н. А., Сидорова Ю. В., Рисинская Н. В., Бидерман Б. В., Пшеничный А. С., Рыжикова Н. В., Лукьянова И. А., Кашлакова А. И., Судариков А. Б.
Анализ мутаций гена NPM1 при остром миелоидном лейкозе..... 294

Семенова А. А., Исинова Г. А., Троицкая В. В., Фидарова З. Т., Соколов А. Н., Ковригина А. М., Яцык Г. А., Паровичникова Е. Н.
Опыт применения триоксида мышьяка (АТО) и полностью-трансретиноевой кислоты (ATRA) в терапии экстрамедуллярных рецидивов острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ)..... 295

Семочкин С. В., Аршанская Е. Г., Бидерман Б. В., Савосина Н. А., Марьин Д. С., Судариков А. Б.
Отдаленные результаты терапии пациентов с рецидивирующим или рефрактерным хроническим лимфолейкозом по протоколу RSMU-CLL-2013..... 295

Сердюк О. Д., Величко С. В., Кравцова И. В., Персиянова Н. В.
Биспецифические антитела в практике врача-гематолога..... 296

Силаев М. А., Данишян К. И., Шутов С. А., Шавлохов В. С., Прасолов Н. В., Батров П. А.
Хирургические методы диагностики опухолей средостения у онкогематологических больных..... 296

Силин А. П.
Волосатоклеточный лейкоз и беременность..... 297

Скверчинская Е. А., Букатин А. С., Беседина Н. А., Иванов А. С., Миндукшев И. В.
Доцетаксел, но не паклитаксел, изменяет способность эритроцитов проходить микроканалы, *in vitro*..... 297

Склянная Е. В., Борт Д. В., Эль-Хатиб М. А.
Влияние тромбоцитопении/тромбоцитоза на эффективность тромболитической терапии при остром инфаркте миокарда..... 298

Смирнова С. Ю., Моисеева Т. Н., Аль-Ради Л. С., Новикова Д. В., Суборцева И. Н., Двирнык В. Н., Ковригина А. М.
Применение кладрибина у пациентки с агрессивным системным мастоцитозом..... 298

Смольянинова А. К., Габеева Н. Г., Звонков Е. Е.
Длительная ремиссия у пациентки с фолликулярной лимфомой после аутологичной трансплантации стволовых кроветворных клеток в первой линии терапии: описание клинического случая..... 299

Смыкова О. Г., Семенова А. А., Федорова Л. В., Маркелов В. О., Лепик К. В., Кондакова Е. В., Стельмах Л. В., Байков В. В., Михайлова Н. Б., Моисеев И. С., Тумян Г. С., Кулагин А. Д.
Иммунотерапия резистентных и рецидивирующих агрессивных В-клеточных неходжкинских лимфом: Российское многоцентровое исследование..... 299

Соколова М. А., Треглазова С. А., Макарик Т. В., Соловьева Т. И., Васильев С. А., Моисеева Т. Н., Кохно А. В.
Тромботические осложнения у больных Ph-негативными миелопролиферативными заболеваниями с мутациями гена ASXL1.... 300

Солдатова Г. С.[1], Поспелова Т. И.[2], Чечерина А. А.[1]
Гипераммониемия у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями..... 300

Соловкова Н. Р., Сараева Н. О.
Опыт применения даратумумаба в лечении пациентов с множественной миеломой..... 301

Старикова О. С., Дроков М. Ю., Капранов Н. М., Гальцева И. В., Хамаганова Е. Г., Никифорова К. А., Давыдова Ю. О., Васильева В. А., Михальцова Е. Д., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.
Роль различных популяций Т-хелперов в развитии хронической реакции «трансплантат против хозяина» у пациентов после алло-ТГСК по поводу острого лейкоза..... 301

Старикова О. С., Дроков М. Ю., Капранов Н. М., Гальцева И. В., Хамаганова Е. Г., Никифорова К. А., Давыдова Ю. О., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.
Сравнение содержания Т-регуляторных клеток в костном мозге и периферической крови пациентов после алло-ТГСК по поводу острого лейкоза..... 302

Старкова О. Г., Тихомиров Д. С., Овчинникова Е. Н., Солдатова Т. А., Туполева Т. А., Гапонова Т. В.
Рост иммунной прослойки доноров крови к COVID-19, иммунизированных в результате перенесенной инфекции либо вакцинации..... 302

Старцев А. А., Соловьев М. В., Двирнык В. Н., Панасенко М. Н., Фирсова М. В., Макунина Э. А., Абакумова А. В., Мамаева Е. А., Менделеева Л. П.
Сопоставление клинико-лабораторных параметров и концентрации циркулирующего белка внеклеточного матрикса SLAMF7 у больных ММ в дебюте заболевания..... 303

Степанова В. Н., Маслова О. Б., Шукман С. А.
Динамика заготовки концентрата тромбоцитов с 2019 по 2021 год с учетом изменившихся потребностей медицинских организаций в условиях пандемии инфекции COVID-19 303

Столяр М. А., Тимерман А. Д.
Уровень микроРНК miR-155 в цельной крови зависит от уровня лимфоцитов 304

Студёнов Г. В., Воронцова Н. А., Сенникова Ж. В., Попов А. А., Уварова Е. Е., Клычбаев Т. С., Гаджиева Р. А.
Клиническая практика трансфузий компонентов крови в акушерском стационаре III А уровня 304

Суборцева И. Н., Меликян А. Л., Чабаева Ю. А., Куликов С. М., Меньшакова С. Н., Новоселов К. П., Сычева Т. М., Сендерова О. М., Касимова Т. Ю., Мясников А. А., Костылева М. Б., Андреевская Е. А., Саврилова А. М., Королева Е. В., Васильева А. С., Князева Е. А., Степочкин И. С., Полевая В. П., Лагута В. С., Паровичникова Е. Н.
Предварительные результаты регистра больных миелофиброзом и истинной полицитемией с конституциональными симптомами в условиях рутинной клинической практики в РФ 305

Судницына Ю. С., Скверчинская Е. А., Ружникова Т. О., Зубина И. М., Суглобова Е. Д., Миндукшев И. В., Борисов Ю. А.
V стадия хронической болезни почек ассоциирована с мультифакторным снижением деформируемости и функциональных показателей эритроцитов 306

Тандилова К. С., Клясова Г. А., Хрульнова С. А., Троицкая В. В., Кузьмина Л. А., Галстян Г. М., Кравченко С. К., Грибанова Е. О., Звонков Е. Е., Савченко В. Г., Паровичникова Е. Н.
Предикторы исхода инфекции, вызванной *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз, у больных с заболеваниями системы крови 306

Танкаева Х. С., Лачуева М. К., Абдулаев И. А., Хизбулаева Н. С., Жибурт Е. Б.
Изменение работы службы крови Дагестана в условиях пандемии 307

Танкаева Х. С., Шестаков Е. А., Мельниченко В. Я., Жибурт Е. Б.
Внедрение переливания патогенредуцированных тромбоцитов в многопрофильной клинике 308

Тезиков Ю. В., Липатов И. С.
Информативность лейкоцитарных индексов для ранней диагностики тяжелого течения COVID-19 у беременных 308

Тихомиров Д. С., Старкова О. Г., Солдатова Т. А., Крылова А. Ю., Мисько О. Н., Игнатова Е. Н., Гаврилина О. А., Туполева Т. А., Гапонова Т. В.
Динамика выявления маркеров новой коронавирусной инфекции у сотрудников ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России во время пандемии 309

Ткачук А. И., Зоренко В. Ю., Карпов Е. Е., Садыкова Н. В., Голобоков А. В., Сампиев М. С., Мишин Г. В., Петровский Д. Ю., Королева А. А., Ким А. Ю., Полянская Т. Ю.
Случай развития металлоза у пациента с Гемофилией А после повреждения модульного эндопротеза коленного сустава 309

Токарева В. В., Ужакин В. В., Арабаджан С. М., Карташева С. В., Гасанов Н. П., Касьянов Е. В., Харитонов Ю. В.
Коррекция нарушений гемостаза при послеродовом кровотечении 310

Треглазова С. А., Соколова М. А., Макарик Т. В., Никулина Е. Е., Абдуллаев А. О., Моисеева Т. Н., Кохно А. В., Судариков А. Б.
Мутации гена ASXL1 в сочетании с мутациями генов JAK2 и CALR у пациентов с МПЗ 310

Троицкая В. В., Семенова А. А., Паровичникова Е. Н., Фидарова З. Т., Лукьянова И. А., Галстян Г. М., Гаврилина О. А., Соколов А. Н., Двирнык В. Н., Обухова Т. Н., Судариков А. Б., Глинщикова О. А.
Результаты нехимиотерапевтического лечения больных *de novo* острым промиелоцитарным лейкозом 311

Тюриков Ю. М., Харук А. И.
Габриглобин -IgG, 20 лет на фармацевтическом рынке 311

Ужакин В. В., Токарева В. В., Касьянов Е. В., Гасанов Н. П., Харитонов Ю. В., Безверхий А. А.
Использование метода плазмафереза (ПА) у беременных с высоким уровнем антифосфолипидных антител (АФА) 312

Февралева И. С., Глинщикова О. А., Судариков А. Б.
Как избежать получения ложноотрицательных результатов при ПЦР-анализе на COVID-19 312

Февралева И. С., Глинщикова О. А., Сидорова Ю. В., Якутик И. А., Судариков А. Б.
К вопросу о подборе праймеров контрольного гена для адекватной оценки экспрессии химерных транскриптов 313

Фёдорова А. В., Клясова Г. А., Хрульнова С. А.
Детекция *Enterococcus* spp., выделенных из гемокультуры, при разных заболеваниях системы крови 314

Федуленко Д. А., Жибурт Е. Б., Евсеенко О. В.
Результаты скрининга нуклеиновых кислот гемотрансмиссивных вирусов у доноров крови 314

Хайретдинов Р. К., Данилова О. Е., Гиматдинова Г. Р., Давыдкин И. Л., Кузьмина Т. П.
Эндотелиальная дисфункция у ВИЧ-инфицированных пациентов с высокоактивной антивирусной терапией и без нее 315

Хамаганова Е. Г., Гапонова Т.В., Паровичникова Е.Н.
Предложения по российскому информационному ресурсу для поиска неродственных доноров гемопоэтических стволовых клеток 315

Хамитов Р. Г., Аюпова Р. Ф., Абсалямова Л. А., Жибурт Е. Б.
Сопоставление результатов разных наборов реагентов для выявления антител к SARS-CoV-2 316

Хичева Г. А., Куксина Е. В., Купряшов А. А.
Причины и исходы массивных трансфузий эритроцитов у кардиохирургических больных 316

Ходжаев Г. Г., Махиня С. А., Прасолов Н. В., Данишян К. И.
Лапароскопически ассистированная гистерэктомия — оптимальный метод удаления матки 317

Ходжаева Н. Н., Содиков Н. М.
Оценка состояния митохондриальных ферментов у детей, страдающих НГА (ферментопатия, дефицит Г-6 ФДГ) 317

Цветаева Н. В., Никулина О. Ф., Хаспекова С. Г., Мазуров А. В., Васильев С. А.
Редкий случай хронической резистентной ИТП. Новые методы диагностики и выбора оптимальной терапии 318

Цыганков И. В., Попова М. О., Чекалов А. М., Рогачева Ю. А., Волков Н. П., Лепик К. В., Демченкова М. В., Ефиркина А. Ю., Шнейдер Т. В., Копейкина Ю. М., Степанова С. А., Потапенко В. Г., Климович А. В., Медведева Н. В., Колесникова М. А., Поспелова Т. И., Михайлова Н. Б., Байков В. В., Кулагин А. Д.
Плазмобластная лимфома у пациентов с ВИЧ-инфекцией: результаты российского многоцентрового ретроспективного исследования 318

Чеботарев Д. И., Ковригина А. М., Меликян А. Л.
Исследование морфологии мегакариоцитов и признаков остеосклероза в трепанобиоптатах костного мозга пациентов с разными стадиями первичного миелофиброза и эссенциальной тромбоцитемией 319

Чекалов А. М., Попова М. О., Цыганков И. В., Рогачева Ю. А., Волков Н. П., Бейнарович А. В., Лепик К. В., Демченкова М. В., Шнейдер Т. В., Копейкина Ю. В.З, Потапенко В. Г., Медведева Н. В., Зюзгин И. С., Колесникова М. А., Поспелова Т. И., Мясников А. А., Капланов К. Д., Павлюченко Е. С., Михайлова Н. Б., Байков В. В., Кулагин А. Д.
Эпидемиология и результаты терапии первой линии лимфомы Ходжкина на фоне ВИЧ-инфекции: ретроспективное многоцентровое исследование 319

Челышева Е. Ю., Гурьянова М. А., Шухов О. А., Петрова А. Н., Быкова А. В., Немченко И. С., Цыба Н. Н., Тихомиров Д. С., Кохно А. В., Туркина А. Г.
Результаты вакцинации векторной вакциной Спутник V против COVID-19 у больных хроническим миелолейкозом 320

Чемоданов И. Г., Гореликова Л. Г., Старых В. А., Скоромный А. А., Жибурт Е. Б.
Переливание компонентов донорской крови в Республике Крым 320

Черепанова В. В., Одинцова С. В., Курышева М. А., Родионова О. А.
Частота парапротеинемических заболеваний в городском нефрологическом центре 321

Чечулова А. В., Капустин С. И., Свитина С. П., Дрижун Ю. С., Солдатенков В. Е., Бураков В. В., Томченко А. И., Сорока В. В.
Маркеры наследственной тромбофилии и риск тромбоза глубоких вен у пациентов пожилого и старческого возраста 321

Чумак А. А., Андреева Я. С., Богатырёва О. В., Савина Т. С., Трифонова Т. А., Бинеева Э. Н., Кулькова Д. М., Зинкин В. Ю., Момотюк К. С., Майорова О. А.
Оценка результатов скрининга антител к HLA у доноров-женщин антиковидной плазмы и доноров тромбоцитов 322

Шамаева Г. В., Просвирина Н. В., Моор Ю. В.
Преимущества оказания медицинской помощи по профилю трансфузиология в условиях дневного стационара ГБУЗ НСО «НКЦК» 322

Шапошникова Е. В., Лапшина Л. В.
Особенности клинического дебюта антифосфолипидного синдрома у женщин репродуктивного возраста.....323

Шапошникова И. В., Крылова Т. В., Иваногло Н. М.
Заготовка антиковидной плазмы в ГБУЗ «ПОКЦК».....324

Шатохин Ю. В., Кудинова Э. Е., Снежко И. В., Рябикина Е. В., Герасимова О. В., Дегтерева Е. В., Палухин С. И., Ищенкова И. В.
Полиморфизм генов HLA-DRB1, DQB1 у потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток популяции Ростовской области.....324

Шебуняева Я. Ю., Поспелова Т. И., Горева О. Б., Гришанова А. Ю., Вавилин В. А., Воронцова Е. В.[3]
Полиморфизм генов цитохрома p450 у пациентов с лимфомой Ходжкина и эффективность полихимиотерапии.....325

Шемякина Е. Л.[1], Волкова С. А.[2], Фокина Е. С.[3], Зорина Н. А.[3]
Ауто-ТГСК у пациента после 4/6 линий/переключений терапии при первичном рефрактерно-рецидивирующем течении множественной миеломы (РР ММ) с плазмоцитомой больших размеров.....325

Шервашидзе М. А., Коркина Ю. С., Валиев Т. Т.
Минимальная остаточная болезнь как прогностический фактор у детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом.....326

Шерстнев А. А., Ковригина А. М.
CD4⁺ Т-клеточного лимфопролиферативного заболевания из мелких и средних клеток.....326

Ширяева Ю. К., Гармаева Т. Ц., Лазарева О. В., Лапин В. А., Чабаева Ю. А., Буханик А. А., Куликов С. М., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.
Анализ организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи (СМП/ВМП), в Ярославской области (ЯО) с использованием пилотных данных единой информационной системы «Гематология» (ЕИСГ).....327

Штыркова С. В., Клясова Г. А., Данишян К. И.
Диагностика перианальной инфекции у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови.....327

Шутов С. А., Данишян К. И.
Проблемы «управляемости» гемостаза при хирургических вмешательствах у пациентов с ингибиторной формой гемофилии.....328

Шутов С. А., Данишян К. И., Галстян Г. М.
Тяжелые осложнения стернальной пункции.....328

Щербакова О. В., Водолазская Т. В., Прасолов Н. В., Мишин Г. В.
Развитие злокачественной гипертермии у пациента с гемофилией А.....328

Щербинин А. А., Решетова А. И., Бадаев Р. Ш., Заммоева Д. Б., Бабенецкая Д. В., Гиршова Л. Л., Будаева И. Г., Точеная Е. Н., Вабищевич Р. И., Петров А. В., Жукова Н. О., Кулемина О. В., Стругов В. В., Сиордия Н. Т., Ломаиа Е. Г., Алексеева Ю. А., Моторин Д. В.
Оценка влияния терапии гемтузумаб озогамицином на результаты последующей аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с ОМЛ.....329

Щецова О. О., Королева Д. А., Звонков Е. Е.
Собственный опыт применения брентуксимаб ведотина в комбинации с курсом химиотерапии ABD у пациента с лимфомой Ходжкина (ЛХ). Описание клинического случая.....330

Эль-Хатиб М. А., Склянная Е. В., Старченко С. В., Макарова М. В., Сидорова О. В.
Динамика показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у пациентов различных возрастных групп, получающих терапию антрациклиновыми антибиотиками.....330

Эль-Хатиб М. А., Склянная Е. В., Зинкович М. И.
Характеристика морфофункциональных параметров сердца и биомаркеров повреждения миокарда у пациентов различных возрастных групп на фоне терапии антрациклиновыми антибиотиками.....331

Ярёменко А. И., Баранова И. Б., Попова М. О., Роднева Ю. А., Долгов О. И., Зубарева А. А., Николаев И. Ю., Пинегина О. Н., Зайцева А. Н., Швецов А. Н., Быкова Т. А., Паина О. В., Голощапов О. В., Кондрашов М. А., Бондаренко С. Н., Зубаровская Л. С., Климко Н. Н., Кулагин А. Д.
Хирургические осложнения инвазивного микоза костей лицевого отдела черепа у гематологических пациентов и пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2.....331

Ярош И. В., Мисюрин В. А., Рудакова А. А., Лыжко Н. А., Газизова А. Р., Дмитриева М. В., Бармашов А. Е., Тихонова Н. А., Алексеева А. В.
Липосомальная система доставки белков с протеолитической активностью в цитоплазму опухолевых клеток в качестве альтернативы CAR-T-клеткам.....332

Яцык Г. А., Грибанова Е. О., Соркина О. М., Гаврилина О. А., Волков Н. В., Модел С. В., Паровичникова Е. Н.
Диагностические возможности магнитно-резонансной томографии с применением модифицированного протокола сканирования грудной полости, средостения и миокарда с контрастным усилением у больной с Т-лимфобластной лимфомой/лейкозом.....332

МАТЕРИАЛЫ ДОКЛАДОВ VI КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ И III КОНГРЕССА ТРАНСФУЗИОЛОГОВ РОССИИ

Абрамова А. В., Капранов Н. М., Давыдова Ю. О., Лучкин А. В., Фидарова З. Т., Гальцева И. В., Михайлова Е. А.

ДИНАМИКА СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА Т-КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ В ПРОЦЕССЕ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Основным механизмом костномозговой (КМ) недостаточности при апластической анемии (АА) является иммуноопосредованный путь повреждения стволовых клеток при участии различных Т-клеточных субпопуляций. С помощью проточной цитометрии (ПЦ) возможно исследовать субпопуляционный состав Т-клеток в процессе иммуносупрессивной терапии (ИСТ), что позволяет более подробно изучить иммунные механизмы АА.

Цель работы. Изучить субпопуляционный состав Т-клеток у больных АА в процессе ИСТ в зависимости от ответа на лечение.

Материалы и методы. В исследование включены больные АА (n=35). Пол м/ж 1:1. Медиана возраста 25 лет (17–60). Степень тяжести АА — нетяжелая/тяжелая (19/16). Материал для исследования — КМ. Всем больным проведена ИСТ (лАТГ+ЦсА). Первая точка исследования — до начала ИСТ. Повторное исследование — 6 месяцев (мес.) от начала ИСТ. Больные разделены в зависимости от ответа на ИСТ к 6 мес.: 17 больных с первичным ответом (отсутствие трансфузионной зависимости/ремиссия) и 18 больных без ответа на лечение. Группа сравнения — доноры (n=23). Анализ выполнен при помощи ПЦ с использованием панели антител, определяющих в популяциях $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клеток долю «наивных» Т-клеток (T-NV) ($CD28^+CD95^-$), Т-клеток «памяти» (T-mem) ($CD28^+CD95^+$), эффекторных Т-клеток (T-eff) ($CD95^+CD28^-$), Т-клеток с экспрессией PD-1 и PD-L1. Статистическая обработка данных проведена с помощью ANOVA (GraphPad Prism).

Результаты и обсуждение. По сравнению с донорами у больных без ответа на ИСТ отмечено значительное увеличение доли $CD4^+$T-eff (p=0,045) и $CD8^+$T-eff (p=0,0006), $CD4^+$T-mem (p=0,023), уменьшение доли $CD4^+$T-NV (p=0,0008) и $CD8^+$T-NV (p=0,018). У этих больных к 6-му месяцу выявлялась тенденция к дальнейшему увеличению $CD4^+$T-mem (p=0,062), $CD8^+$T-mem (p=0,056), T-NV по сравнению с дебютом заболевания. Значимых изменений в $PD\text{-}1^+$ популяции Т-клеток у больных без ответа на ИСТ не было выявлено, однако определялась тенденция к увеличению доли $CD4^+PD\text{-}1^+$Т-клеток (p=0,055) и уменьшению доли $CD4^+PD\text{-}L1^+$ Т-клеток (p=0,063) по сравнению со значениями субпопуляций доноров и с дебютом заболевания. Отмечена тенденция к уменьшению доли $CD8^+PD\text{-}L1^+$Т-клеток (p=0,090) на 6-й мес. от начала ИСТ у больных без ответа на терапию по сравнению с этими значениями у больных с ответом на ИСТ к 6-му мес. У больных с ответом на лечение к 6 месяцу наблюдалось значительное уменьшение доли $CD8^+$T-eff (p=0,037). Динамики изменений в популяции $CD4^+$T-eff не было выявлено. Выявлена тенденция к уменьшению доли T-NV как в дебюте в сравнении с донорами, так и на 6-й месяц после лАТГ. У больных с ответом на ИСТ отмечено достоверное уменьшение доли $CD8^+PD\text{-}1^+$Т-клеток (p=0,008) и тенденция к уменьшению доли $CD4^+PD\text{-}1^+$Т-клеток (p=0,056) к 6-му месяцу от начала ИСТ по сравнению с значениями в дебюте болезни.

Заключение. Отмечена четкая взаимосвязь между ответом на лечение и изменениями субпопуляционного состава Т-клеток, в частности в популяциях T-eff, T-NV, T-mem. Выявленные изменения в соотношении субпопуляций Т-лимфоцитов, происходящие при отсутствии ответа на ИСТ, свидетельствуют о продолжающейся аутоиммунной агрессии и необходимости усиления или продолжения ИСТ (проведение 2-го курса АТГ) в самые ранние сроки.

Азимова М. Х., Костин А. И., Виноградов И. А., Камалова А. Р., Буланов А. Ю., Боровкова Н. В.

ПРИМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАТА ТРОМБОЦИТОВ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Введение. В настоящее время отмечается значительный рост количества трансфузий тромбоцитов в стационарах, не имеющих гематологических коек, у пациентов при различных критических состояниях. Низкая прогнозируемость такой потребности в сочетании с коротким сроком хранения концентратов тромбоцитов обусловливает сложность своевременного обеспечения многопрофильных клиник данным компонентом крови.

Цель работы. Анализ логистики при обеспечении концентратами тромбоцитов многопрофильного стационара, ориентированного на оказание скорой и неотложной помощи населению.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ трансфузий концентратов тромбоцитов (КТ), выполненных клиническими подразделениями ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» за период 2019–2021 гг.

Результаты и обсуждение. За анализируемый период выполнено 4267 трансфузий. Основное количество трансфузий КТ проведено пациентам с сепсисом — 22%, политравмой — 10% и массивной кровопотерей — 11%. Отмечался ежегодный рост потребления тромбоцитов. Данная динамика обусловлена поступлением больных COVID-19 начиная с 2020 года. Среди больных COVID-19, получивших трансфузии КТ с целью коррекции тромбоцитопении, большую часть составили пациенты с массивными кровотечениями и пациенты на процедуре ЭКМО. Доля трансфузий, выполненных в экстренном порядке, составила 30%. Приоритетным было использование КТ, полученных методом афереза, идентичных по системе АВО. При отсутствии данных компонентов крови в экстренных ситуациях, применяли криоконсервированные КТ (9% трансфузий) и КТ, полученные методом афереза в ресуспендирующем растворе (7% трансфузий).

Заключение. Переливание донорских тромбоцитов — востребованная трансфузионная технология многопрофильного скоропомощного стационара. За период наблюдения 2019–2021 гг. отмечался ежегодный рост потребления тромбоцитов, что связано с оказанием помощи больным COVID-19. Наибольшая часть трансфузий, выполненных в экстренном порядке, обеспечивалась за счет криоконсервированных тромбоцитов и КТ в ресуспендирующем растворе.

Аль-Ради Л. С.[1], Моисеева Т. Н.[1], Смирнова С. Ю.[1], Якутик И. А.[1], Желнова Е. И.[2], Барях Е. А.[2], Галстян Г. М.[1]

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ОПЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ВКЛ – ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРА BRAF-КИНАЗЫ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»

Введение. На сегодня в арсенал стандартного эффективного (>85% полных ремиссий заболевания) лечения пациентов с волосатоклеточным лейкозом (ВКЛ) входят аналоги пурина кладрибин (Cl) и пентастатин, а также препараты интерферона-альфа (Иα) и спленэктомия. Однако сложной терапевтической проблемой остаются пациенты, не ответившие на стандартные методы лечения — первично-резистентные больные и пациенты с очень ранними рецидивами заболевания (<2–3 лет ремиссии). Кроме того, из-за миелотоксичности Cl, медленного развития эффекта Иα применение стандартной терапии невозможно при глубокой нейтропении/агранулоцитозе в дебюте или рецидиве заболевания (особенно при наличии инфекционных осложнений (ИО)). Также труден первичный этап лечения у пациентов с аллергическими реакциями на препараты Иα и непереносимостью его из-за выраженных побочных эффектов.

Цель работы. Представить собственный опыт применения ингибитора BRAF-киназы вемурафениба (Vem) у 39 пациентов с ВКЛ с доказанной мутацией BRAFV600E при противопоказаниях или резистентности к стандартной терапии

Материалы и методы. Диагноз ВКЛ устанавливали в соответствии с рекомендациями ВОЗ 2017 года. Vem применяли в дозе 240 мг 1–2 р/сут в течение 3 мес. В исследование включено 3 группы пациентов: пациенты с резистентно-рецидивирующим течением (РР) ВКЛ (n=7); пациенты с глубокой нейтропенией/агранулоцитозом (ГН/А) в дебюте или рецидиве заболевания (с наличием ИО или без них) (n=29); пациенты с непереносимостью Иα (n=3).

Результаты и обсуждение. В группе из 7 пациентов с РР полная ремиссия (ПР) после курса Vem достигнута у 5 (71%) пациентов, частичная ремиссия (ЧР) заболевания — у 1 (14%) пациента. У одного (14%) пациента эффекта от терапии Vem достигнуто не было. В группе из 29 пациентов с ГН/А в дебюте или рецидиве заболевания — 20 (69%) имели сопутствующие ИО (из них 2 пациента с COVID-19, 10 пациентов с сепсисом), у 9 (31%) пациентов ИО не было. У 20 (69%) пациентов заболевание было выявлено впервые, из них 9 (45%) пациентов до назначения Vem не получали специфической терапии, а у 11 (55%) проводилась терапия Иα без выраженного эффекта; 9 (31%) пациентам терапия Vem проводилась в рецидиве ВКЛ. У 28 (97%) больных получен эффект в виде восстановления показателей гемограммы, что позволило в дальнейшем провести основной курс терапии Cl. У 1 пациента в течение 1 месяца терапии Vem эффект получен не был, пациент умер от некупируемых ИО в агранулоцитозе. После Vem проведен основной курс терапии Cl, ПР достигнута у 25 из 28 (89%) больных, ЧР с остаточной спленомегалией — у 3 (11%) больных. Короткий трехдневный агранулоцитоз после курса Cl развился только у 4 (14%) пациентов. В группе из 3 пациентов с непереносимостью Иα применен Vem в качестве предварительного этапа перед проведением курса Cl. После терапии Cl у 2 (67%) больных достигнута ПР, у 1 (33%) — ЧР.

Заключение. При доказанной мутации BRAFV600E у пациентов с ВКЛ Vem в малых дозах может быть с эффектом применен у пациентов с РР-течением, а также у пациентов в период глубокой нейтропении с угрожающими ИО или при непереносимости Иα в качестве предварительного этапа перед проведением основного курса химиотерапии Cl.

Аршанская Е. Г., Виноградова О. Ю., Птушкин В. В.

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ SARS-COV-2 ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИЕЙ НА ТЕРАПИИ ЭЛИЗАРИЯ: ДАННЫЕ МГГЦ ГКБ ИМ. С.П. БОТКИНА

ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»

Введение. Пациенты с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ) имеют повышенный риск развития инфекционных событий, что связано с лечением, направленным на ингибирование системы комплементы, а также нередко с сопутствующей недостаточностью костного мозга (НКМ). Инфекция SARS-CoV-2 у пациентов с ПНГ потенциально может вызывать развитие опасных для жизни состояний (гемолиз, тромбозы, усугубление НКМ), поэтому вакцинация данной категории пациентов крайней важна. В то же время вакцинация может сопровождаться активацией комплемента с развитием обострения заболевания. У пациентов с ПНГ на таргетной терапии это в первую очередь проявляется фармакодинамическим прорывным гемолизом (ФДПГ).

Цель работы. Оценить возможные осложнения и возникновение ФДПГ у пациентов с ПНГ на терапии Элизария, прошедших вакцинацию против SARS-CoV-2.

Материалы и методы. Группы пациентов сформированы согласно международной классификации ПНГ. Вакцинация проводилась с помощью вакцины «Гам-Ковид-Вак» (Спутник V) в период 2–7-й день после введения Элизария. Риск развития нежелательных явлений (НЯ), включая ФДПГ, оценивали в течение 7–10 дней до и после каждой дозы вакцины. Оценка ФДПГ производилась согласно текущим рекомендациям международной группы по ПНГ.

Результаты и обсуждение. На момент ноябрь 2021 г. под наблюдением 59 пациентов с ПНГ. Таргетную терапию Элизария получают 36 пациентов (женщины/мужчины 12/24, средний возраст 47,3 (22,4–80,8), из них 24 — с гемолитической ПНГ и 12 — ПНГ/НКМ (АА или МДС). Медиана длительности терапии составляет 57,6 (30,0; 73,5). 97% больных на терапии имеют уровень клона ПНГ >50%. Ответ на терапию Элизария достигнут у 76% больных (частичный, хороший, большой, полный). Вакцинация Спутник V проведена 11 пациента (30,5%), из них 7 — с гемолитической ПНГ. В целом отмечена хорошая переносимость. У 5 пациентов задокументированы следующие НЯ после первой дозы: 3 эпизода повышения температуры, 1 — головная боль, 1 — боли в суставах и 1 — обострение колита. Все НЯ не превышали 1–2-й степени согласно CTCAE v5.0. Боли в суставах и обострение колита отмечены у одной пациентки с ПНГ со множественной коморбидностью (ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит, системная красная волчанка). После второго этапа вакцинации НЯ зарегистрировано не было. В течение всего периода наблюдения развития ФДПГ и обострения гемолиза зарегистрировано не было. Госпитализация не потребовалась ни одному пациенту. После проведенной вакцинации развитие COVID-19 имело место в 2 случаях через 2 месяца после 2-го этапа вакцинации, заболевание протекало в легкой форме, использовались стандартные методы терапии.

Заключение. Результаты нашего исследования демонстрируют безопасность применения вакцины «Гам-Ковид-Вак» (Спутник V) у пациентов с ПНГ на терапии Элизария. Развитие НЯ после вакцинации SARS-CoV-2 отмечено у 5 пациентов, и при этом все НЯ были нетяжелыми и управляемыми и не являлись препятствием к вакцинации. Рекомендуется тщательный клинический мониторинг для своевременного выявления осложнений, связанных с гемолизом.

Афанасьева К. С., Бакин Е. А., Пирогова О. В., Морозова Е. В., Бархатов И. М., Гиндина Т. Л., Смирнова А. Г., Моисеев И. С., Бондаренко С. Н., Кулагин А. Д.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ И ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВА ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С Ph-ПОЗИТИВНЫМ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. Несмотря на достигнутые успехи в терапии, рецидивы после алло-ТГСК остаются нерешенной проблемой у пациентов с Ph-позитивным ОЛЛ.

Цель работы. Построение модели прогнозирования рецидивов после алло-ТГСК.

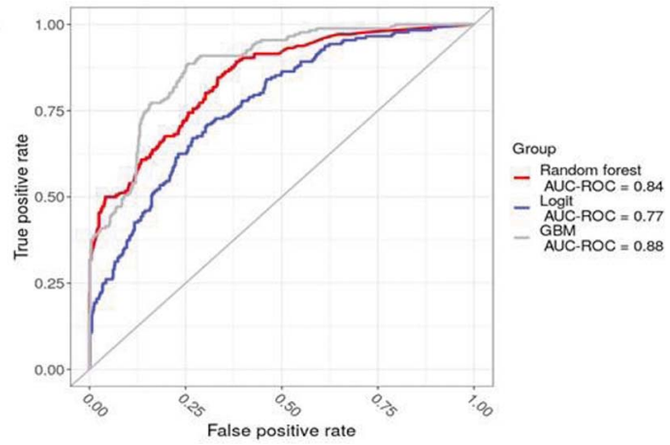
Материалы и методы. В исследование включено 74 пациента с Ph-позитивным ОЛЛ, медиана возраста 30,5 года (18–55), с известными уровнями экспрессии BCR/ABL в различные временные интервалы после алло-ТГСК, выполняемых с 2008 по 2021 г. Характеристики пациентов представлены в таблице. Модель машинного обучения разработана с использованием языка программирования R и пакета Caret. За зависимую переменную принимался рецидив после момента прогнозирования, за независимые переменные: интервал времени между алло-ТГСК и моментом прогнозирования, уровень экспрессии BCR/ABL на момент прогнозирования, терапия после алло-ТГСК (ИТК1 — иматиниб, ИТК2 — все остальные ИТК), самый высокий уровень экспрессии BCR/ABL до момента прогнозирования, хроническая РТПХ до момента прогнозирования для пациентов, достигших Д+100 после алло-ТГСК.

Результаты и обсуждение. График ROC-кривых для 3 наиболее эффективных моделей представлен на рис. 1А. Метод повышения градиента (GBM) обеспечил максимальное значение площади под кривой AUC, равной 0,88. Для данной модели порог принятия решения может быть скорректирован для получения максимальной специфичности, равной 0,75, чувствительности, равной 0,88. На графике важности переменных (variable importance plot) (рис. 1В) относительно риска рецидива продемонстрировано наибольшее значение таких факторов, как самый высокий уровень экспрессии BCR/ABL, интервал времени между алло-ТГСК и моментом прогнозирования, отсутствие хронической РТПХ и значение BCR/ABL на момент

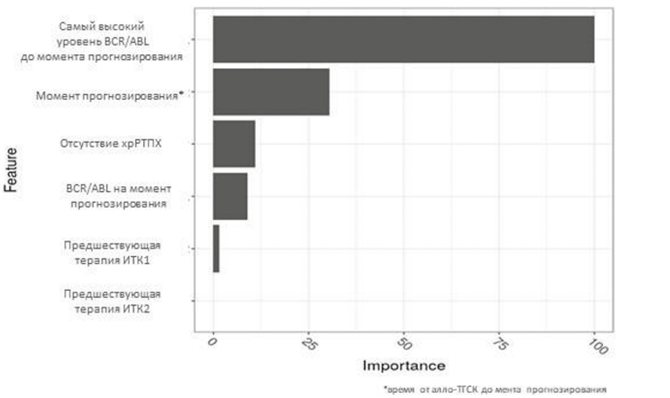
Таблица. Характеристика группы пациентов

Характеристика	N (%)
Донор:	
• Неродственный	45 (61)
• Родственный	17 (23)
• Гаплоидентичный	12 (16)
Статус заболевания до алло-ТГСК:	
• Полная ремиссия 1	51 (69)
• Полная ремиссия 2	12 (16)
• Полная ремиссия 3 и более	5 (7)
• Активное заболевание	6 (8)
Статус МОБ до алло-ТГСК:	
• МОБ-позитивный	35 (51)
• МОБ-негативный	33 (49)
ИТК до алло-ТГСК (1-е или 2-е поколение):	
• Да	70 (95)
• Нет	4 (5)
ИТК после алло-ТГСК:	
• Иматиниб	31 (42)
• Дазатиниб	28 (37)
• Бозутиниб	2 (3)
• Нилотиниб	1 (2)
• Смена ИТК	3 (4)
• Без ИТК	9 (12)
Цель назначения ИТК после алло-ТГСК:	
• Профилактическая	53 (82)
• Превентивная	7 (11)
• Лечение рецидива (в комбинации)	5 (7)
ИТК после алло-ТГСК в комбинации с:	
• ИДЛ	9 (14)
• Лучевая терапия	1 (2)
• Триплеты эндолюмбально	3 (4)
• Хирургическое вмешательство (орхиэктомия)	2 (3)
• ИТК в монорежиме	50 (77)
Хроническая РТПХ:	
• Да (любая степень)	30 (43)
• Нет	39 (57)
Рецидив после алло-ТКСК:	24 (32)
• Изолированный костномозговой	16 (67)
• С экстрамедуллярным поражением	8 (33)
Медиана наблюдения	26 мес. (1-116)
Медиана времени назначения ИТК после алло-ТГСК	55 дней (19-378)
Медиана времени от алло-ТГСК от первого рецидива после алло-ТГСК	10 мес. (3-63)

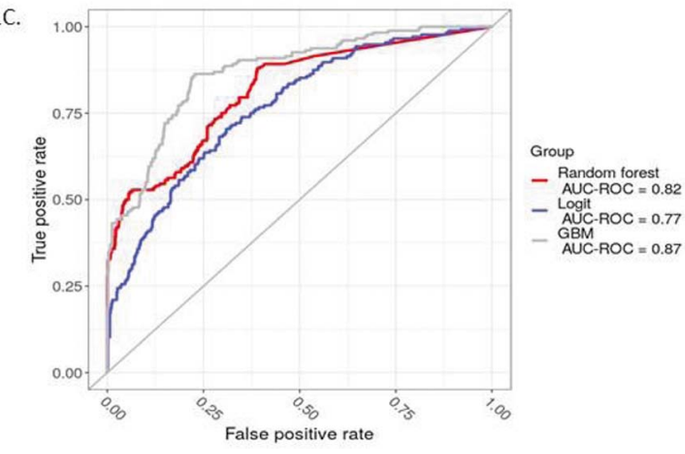
1A.



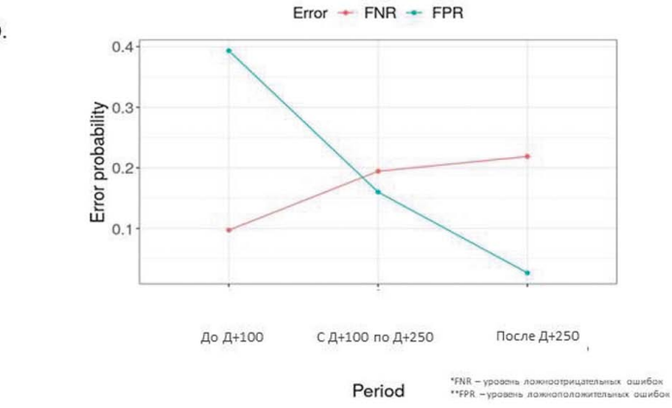
1B.



1C.



1D.



прогнозирования, в то время как предшествующая терапия после алло-ТГСК (ИТК) оказалась наименее значимым фактором. Исключение факта ИТК после алло-ТГСК не повлияло на значение AUC ROC кривой (0,87) (рис. 1C). При анализе точности модели частоты ложноотрицательных (FNR) и ложноположительных (FPR) ошибок оценивались для трех временных диапазонов прогнозирования. На графике error plot (рис. 1D) проиллюстрировано, что после Д+100 значения обоих коэффициентов ошибок не превышают 22%, в то время как до Д+100 модель не может быть использована для точного прогноза на основе используемых независимых переменных.

Заключение. В данной модели прогнозирования, обладающей высокой чувствительностью и специфичностью, продемонстрировано наибольшее значение высокого уровня BCR/ABL после алло-ТГСК на риск рецидива. В то же время уровень экспрессии BCR/ABL до Д+100 не обладает прогностической способностью в отношении рецидивов, которые могут быстро развиваться без фазы МОБ. Тем не менее уровень BCR/ABL относительно точно предсказывает рецидивы после Д+100 на фоне продолжающейся профилактики ИТК. Кроме того, факт отсутствия хронической РТПХ является важным независимым фактором, повышающим риск развития рецидива. Для решения вопроса о возможности клинического применения данной модели необходима ее дальнейшая оценка в многоцентровом исследовании.

Ахмедов М. И., Клясова Г. А., Паровичникова Е. Н., Кузьмина Л. А., Васильева В. А., Дроков М. Ю., Довыденко М. В., Дмитрова А. А., Попова Н. М., Конова З. В., Никифорова Н. М., Королева О. М., Михальцова Е. Д., Куликов С. М., Федорова А. В.

ИНФЕКЦИИ КРОВОТОКА В ФАЗУ ДО ПРИЖИВЛЕНИЯ ПОСЛЕ ПЕРВЫХ И ПОВТОРНЫХ ТРАНСПЛАНТАЦИЙ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Инфекции кровотока (ИК) относятся к тяжелым осложнениям после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови (алло-ТГСК).

Цель работы. Цель исследования — изучить частоту, этиологию, факторы риска и результаты лечения ИК до приживления трансплантата у больных после первых и повторных алло-ТГСК.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование было включено 290 пациентов: 284 после первой и 37 пациентов после повторной алло-ТГСК в ФГБУ «НМИЦ гематологии» с января 2018 года по сентябрь 2021 года (таблица 1). Эпизодом ИК считалось выделение микроорганизма из гемокультуры у больных с симптомами инфекции. Для коагулазонегативных стафилококков и коринебактерий требовалось выделение бактерий из двух образцов.

Результаты и обсуждение. После первой алло-ТГСК ИК возникли у 85 (29,9%) пациентов, из них у 77 (90,6%) — однократно, у 8 (8,4%) — повторно; общее число эпизодов ИК составило 94. Медиана времени возникновения первого эпизода ИК составила 9 дней (0–61 день после алло-ТГСК). Всего после первой алло-ТГСК было выделено 111 микроорганизмов, из них 57 (51,3%) — грамотрицательных бактерий, 54 (48,7%) — грамположительных. После повторной алло-ТГСК ИК

Таблица 1. Характеристика пациентов

Характеристика	Первые алло-ТГСК, N=284	Повторные алло-ТГСК, N=37	p
Пол, n (%) Мужской Женский	 137 (48,2) 147 (51,8)	 19 (51,4) 18 (48,6)	0,730
Возраст, медиана	36 (range 17-65)	38 (range 19-58)	0,452
HCT-CI с учетом возраста, n (%) 0 1 ≥2	 145 (51,1) 114 (40,1) 25 (8,9%)	 11 (29,7%) 14 (37,8%) 12 (32,4%)	<0,0001
Диагноз, n (%) Острый миелоидный лейкоз Острый лимфобластный лейкоз Миелодиспластические синдромы Миелофиброз Неходжкинские лимфомы Апластическая анемия Хронический миелоидный лейкоз Множественная миелома Другие	 118 (41,5) 87 (30,6) 33 (11,6) 13 (4,5) 12 (4,2) 8 (2,8) 7 (2,5) 3 (1,1) 3 (1,1)	 17 (45,9) 13 (35,1) 3 (8,1) 3 (8,1) 1 (2,7) - - - -	0,993
Фаза заболевания, n (%) Ремиссия Вне ремиссии	 254 (89,4) 30 (10,6)	 33 (89,2) 4 (10,8)	0,963
Кондиционирование, n (%) Миелоаблативное Пониженной интенсивности	 76 (26,8) 208 (73,2)	 4 (10,8) 33 (89,2)	0,042
Источник трансплантата, n (%) Костный мозг Стволовые клетки крови	 63 (22,2) 221 (77,8)	 3 (8,1) 34 (91,9)	0,051
Донор, n (%) Родственный идентичный Неродственный идентичный Неродственный частично идентичный Гаплоидентичный	 82 (28,9) 61 (21,5) 45 (15,8) 96 (33,8)	 3 (8,1) 5 (13,5) 7 (18,9) 22 (59,5)	0,006
Профилактика РТПХ, n (%) АТГ ПТЦФ TCRab/CD19-деплеция АТГ+ПТЦФ Без профилактики	 72 (25,4) 101 (35,6) 50 (17,6) 45 (15,8) 16 (5,6)	 4 (10,8) 19 (51,4) 6 (16,2) 7 (18,9) 1 (2,7)	0,210
Иммуносупрессивная терапия, n (%) ЦСА+ММФ ЦСА+МТХ TCRab/CD19-деплеция (протокол) ЦСА+ММФ+МТХ Без профилактики	 142 (50,0) 25 (8,8) 50 (17,6) 58 (20,4) 9 (3,2)	 27 (73,0) 0 6 (16,2) 4 (10,8) 0	0,054
Профилактика фторхинолонами, n (%)	104 (36,6)	10 (27,0)	0,358
Клеточность трансплантата CD34⁺ клеток/кг, медиана	5,0 (range 1,5-20,8)	5,8 (range 2,2-11,2)	0,005
Первичная несостоятельность, n (%)	21 (7,4)	11 (29,7)	0,002
Первичная гипофункция, n (%)	16 (5,6)	3 (8,1)	0,714

Таблица 2. Однофакторный анализ риска развития ИК до приживления трансплантата после первых и повторных алло-ТГСК

Factor	Первые алло-ТГСК, n (%)	p	Повторные алло-ТГСК,n (%)	p
Возраст ≥36 лет <36 лет	 50 (32,1) 35 (27,3)	0,435	 9 (39,1) 4 (28,6)	0,724
Пол Мужской Женский	 48 (35,0) 37 (25,2)	0,092	 7 (36,8) 6 (33,3)	0,823
Фаза заболевания Ремиссия Вне ремиссии	 12 (40,0) 73 (28,7)	0,237	 2 (50,0) 11 (33,3)	0,602
Колонизация БЛРС/КР/ВРЭ Да Нет	 45 (30,6) 40 (29,8)	0,897	 5 (38,5) 8 (36,4)	0,901
Профилактика фторхинолонами Да Нет	 31 (30,1) 54 (30,2)	0,990	 5 (50,0) 8 (30,8)	0,440
Кондиционирование Миелоаблативное Пониженной интенсивности	 22 (28,9) 63 (30,3)	0,884	 0 (0) 13 (39,4)	0,276
Время от диагноза до алло-ТГСК ≥10 месяцев <10 месяцев	 50 (32,9) 35 (26,5)	0,299	 -	-
Показания к повторной алло-ТГСК Несостоятельность трансплантата Рецидив заболевания	 -	-	 8 (32,0) 5 (41,7)	0,716
Донор Родственный идентичный Неродственный идентичный Неродственный частично идентичный Гаплоидентичный	 16 (19,5) 16 (26,2) 24 (53,3) 29 (30,2)	0,001	 0 (0) 3 (60,0) 3 (42,9) 7 (31,8)	0,352
Источник трансплантата Костный мозг Стволовые клетки крови	 14 (22,2) 71 (32,1)	0,161	 2 (66,7) 11 (32,4)	0,278
Профилактика РТПХ АТГ ПТЦФ TCRab/CD19-деплеция АТГ+ПТЦФ Без профилактики	 16 (22,2) 28 (27,7) 18 (36,0) 20 (44,4) 3 (18,8)	0,071	 2 (50,0) 4 (21,1) 2 (33,3) 5 (71,4) 0 (0)	0,156
Продолжительность нейтропении ≥22 дней <22 дней	 33 (23,2) 52 (36,6)	0,019	 10 (34,5) 3 (37,5)	0,874
Первичная несостоятельность Yes No	 1 (4,8) 72 (27,4)	0,109	 5 (50,0) 8 (29,6)	0,275
Первичная гипофункция Yes No	 6 (37,5) 67 (25,0)	0,392	 1 (33,3) 12 (35,3)	0,946

возникли у 13 (35,1%), из них у 2 (92,3%) — однократно, у 1 (7,7%) — повторно; общее число эпизодов ИК составило 14. Медиана возникновения первого эпизода ИК была позже после повторной алло-ТГСК и составила 16 дней (1–28 дней) в сравнении с первой алло-ТГСК (p=0,014). Всего после повторных алло-ТГСК было выделено 14 микроорганизмов, из них 7 (50,0%) — грамотрицательных бактерий, 7 (50,0%) — грамположительных. Частота карбапенем-устойчивых бактерий была выше после повторной алло-ТГСК (57,1% (4/7) против 14,0% (8/57), p=0,048). В их число входили *Klebsiella pneumoniae* (n=11) и *Acinetobacter baumanii* (n=1). По результатам однофакторного анализа тип донора и продолжительность нейтропении ≥22 дней были достоверно ассоциированы с более высоким риском развития ИК до приживления трансплантата после первой алло-ТГСК. При многофакторном анализе трансплантации от неродственных частично совместимых доноров являлись единственным независимым фактором риска развития ИК до приживления после первой алло-ТГСК (ОР=2,93; 95% ДИ:1,55–5,51; p=0,008). Факторов риска развития ИК до приживления после повторной алло-ТГСК выявлено не было (таблица 2). Общая 30-дневная выживаемость после всех эпизодов ИК до приживления трансплантата составила 94,4%. Выживаемость после ИК была ниже после повторной по сравнению с первой алло-ТГСК (71,4% vs. 97,9%; p<0,0001). Выживаемость была в особенности ниже после ИК, вызванных карбапенем-устойчивыми штаммами после повторной по сравнению с первой алло-ТГСК (25,0% vs. 100,0%; p<0,0001).

Заключение. ИК до приживления трансплантата остаются частым осложнением после алло-ТГСК, в особенности при алло-ТГСК от неродственных частично совместимых доноров. Частота ИК после повторной алло-ТГСК несколько выше по сравнению с первой. Грамотрицательные бактерии превалируют в этиологической структуре. Частота ИК, вызванных карбапенем-устойчивыми штаммами, была выше после повторной алло-ТГСК, что сопровождалось неблагоприятным прогнозом.

Бархатов И. М., Садыков А. М., Карпунина У. Д., Зубаровская Л. С., Кулагин А. Д.

ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ ИЗМЕНЕНИЯ ДЛИНЫ ТЕЛОМЕР КЛЕТОК ДОНОРСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ И КИНЕТИКИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ГЕМОПОЭЗА ПОСЛЕ АЛЛО-ТГСК

ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Введение. Теломеры представляют собой участки ДНК, расположенные на концах хромосом, состоящие из тандемных нуклеотидных повторов (TTAGGG)n, длиной от 2 до 20 кб у человека, обеспечивающих защиту от слипания и недорепликации генетически значимых участков ДНК. При этом длина теломер варьирует в зависимости от типа клеток, их пролиферативного потенциала и степени дифференцировки, что предполагает возможность применения этого показателя в оценке кинетики реконституции гемопоэза при проведении аллогенной трансплантации гемопопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Цель работы. Исследование взаимосвязи между длиной теломер в клетках доноров и реципиентов после ТГСК и показателями приживления трансплантата.

Материалы и методы. В исследование был включен материал 27 доноров и реципиентов после ТГСК. Все пациенты демонстрировали полный донорский химеризм, рецидивов в исследуемой выборке зарегистрировано не было. Анализ измерения абсолютной длины теломер проводился с помощью метода ПЦР в режиме реального времени с использованием двух наборов стандартных олигомеров для измерения длины теломер и оценки уровня однокопийного гена. ДНК для проведения исследования выделяли из ядросодержащих клеток костного мозга, цельной венозной крови и аферезного материала.

Результаты и обсуждение. Медиана длины теломер у доноров нашей выборки составила 2,4 кб. Нами была обнаружена прямая корреляционная зависимость у реципиентов после ТГСК на фоне достижения полного донорского химеризма между длиной теломер и количеством тромбоцитов (r=0,26, p=0,018) и лимфоцитов (r=0,28, p=0,016). На фоне снижения сроков приживления трансплантата длина теломер у реципиентов на 40–60-й день после ТГСК была достоверно выше, что подтверждается наличием отрицательной корреляционной зависимости между длиной теломер и сроком восстановления пула лейкоцитов (p=0,029), тромбоцитов (p=0,038) и нейтрофилов (p=0,01).

Заключение. Полученные нами результаты указывают на наличие взаимосвязи между кинетикой восстановления гемопоэза и длины теломер ядросодержащих клеток костного мозга в посттрансплантационном периоде.

Беловежец Т. Н., Горчаков А. А., Кулемзин С. В.

СОЗДАНИЕ И АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ CAR T-КЛЕТОК, СПЕЦИФИЧНЫХ ОДНОВРЕМЕННО К CD19 И CD20

Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН, г. Новосибирск

Введение. Несмотря на успех одобренных FDA и появление все новых CAR T-клеточных продуктов, нельзя сказать, что такая терапия оказывается неизменно успешной для всех пациентов. На сегодня уже получены данные, что примерно половина случаев неудачного применения CD19-специфичных CAR T-клеток — это CD19-негативные рецидивы заболевания (Gardner R. et al., 2016; Pan J. et al., 2020), связанные с ускользанием опухолевых клеток из-под контроля CAR T. Для таких пациентов имеет смысл применять CAR T-клетки другой специфичности, например к CD20 или к CD22. Кроме того, данную проблему может частично решить создание биспецифичных CAR, одновременно распознающих два или более антигена (Zah E. et al., 2016; Martyniszyn A. et al., 2017; Shah N. N. et al., 2020).

Цель работы. Создание и сравнение активностей двух вариантов CAR T-клеток двойной специфичности (CD19-CD20) — биспецифичного и бицистронного вариантов — с моноспецифичными вариантами.

Материалы и методы. Были сконструированы лентивирусные плазмиды, кодирующие CAR с антигенраспознающими доменами от антител 2F2 (антиCD20) и FMC63 (антиCD19) в двух вариантах: биспецифическом (scFv соединены через гибкий линкер в одной полипептидной цепочке) и бицистронном (два отдельных рецептора находятся под контролем общего промотора и соединены через P2A). С использованием псевдотипированных лентивирусных частиц на основе данных плазмид и Т-клеток здорового донора были получены целевые CAR T-клеточные продукты, для которых проводился анализ поверхностной экспрессии CAR, а также фенотипирование и анализ цитотоксичности против опухолевых клеток-мишеней.

Результаты и обсуждение. Мы получили Т-клетки здорового донора, экспрессирующие различные варианты CAR двойной специфичности (CD19–CD20): биспецифичном и бицистронном, а также показали достаточный уровень экспрессии CAR на поверхности и специфическое связывание целевых антигенов каждым из антигенраспознающих модулей. Кроме того, была показана специфическая цитотоксичность CAR Т-клеток против $CD20^+$ $CD19^+$ клеток-мишеней на уровне, сравнимом с моноспецифичными CAR на основе антител FMC63 и 2F2. Также был изучен субпопуляционный состав полученных CAR T-клеточных продуктов, поскольку известно, что коммитированные CAR T-клетки хуже персистируют в организме (Xu X. J. et al., 2016; Viaud S. et al., 2018).

Заключение. Используемая нами методика позволяет получать популяцию CAR T-клеток с высоким уровнем экспрессии CAR, которые способны перенаправлять цитотоксическую активность Т-клеток на опухолевые антигены, причем каждый модуль в составе CAR является функциональным. Разработка CAR двойной специфичности является актуальной задачей, так как такой вариант может обеспечить более полный контроль над опухолью, а также помочь пациентам с исходно гетерогенными опухолями.

Бейнарович А. В., Алянский А. Л., Федорова Л. В., Афанасьева К. С., Чекалов А. М., Бакин Е. А., Иванова Н. Е., Власова Ю. Ю., Морозова Е. В., Быкова Т. А., Паина О. В., Осипова А. А., Смирнова А. Г., Певцов Д. Э., Эстрина М. А., Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.

РЕЗУЛЬТАТЫ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ОТ НЕРОДСТВЕННЫХ ДОНОРОВ КОСТНОГО МОЗГА ИЗ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. В последние годы благодаря прогрессу технологий аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), а также активному развитию регистров доноров костного мозга количество выполняемых процедур неуклонно растет. В ряде исследований было продемонстрировано преимущество в результатах алло-ТГСК, выполненной от донора из национального регистра, в сравнении с результатами трансплантаций от доноров из зарубежных регистров. В некоторых работах было показано, что частота развития РТПХ существенно выше в группе пациентов, этнически несовместимых в паре пациент — донор. Есть предположения, что это может быть связано не только с индивидуальными различиями отдельных HLA аллелей, но также с полиморфизмом не HLA-ассоциированных генов в основном комплексе гистосовместимости

Цель работы. Сравнение результатов трансплантаций, выполненных от российских доноров, в сравнении с трансплантациями от доноров из зарубежного регистра.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ было включено 585 пациентов с различными гематологическими заболеваниями, которым была выполнена алло-ТГСК от 9/10 или 10/10 HLA-совместимых неродственных доноров в период с 2013 по 2019 год в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Трансплантация от доноров из зарубежного регистра была выполнена у 444 пациентов (группа А), доноры из российского регистра использовались для 141 пациента (группа Б). Все пациенты получили режим профилактики РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфамида. В дальнейшем был проведен парный анализ, где группы были объединены и сбалансированы по следующим критериям: возраст (p=0,13), диагноз основного заболевания (p=0,3), интенсивность режима кондиционирования (p=0,55), источник трансплантата (p=0,12) и доля пациентов, которым трансплантация была выполнена в рамках «терапии спасения» (p=0,41). В парный анализ было включено 282 пациента: группа А — 141 пациент, получивший трансплантацию от донора из зарубежного регистра, группа В — 141 пациент, которому трансплантация была выполнена от российского донора.

Результаты и обсуждение. При медиане наблюдения в 15 месяцев (9–35) мы получили сравнимые результаты общей (ОВ) и беспрогрессивной выживаемости (БПВ) в группах А и Б: ОВ составила 62% и 64% соответственно (p=0,19), БПВ — 47% и 53% (p=0,14). Кумулятивная частота трансплантационной летальности также была сравнима: 18% (группа А) и 17% (группа Б) (p=0,62), отмечалась тенденция к снижению частоты развития посттрансплантационных рецидивов в группе Б: 20% против 12% (p=0,08). Не было различий в кумулятивной частоте развития оРТПХ II–IV степени и оРТПХ III–IV степени у пациентов в группе А по сравнению с группой Б: 18% против 21% (p=0,89) и 9% против 9% (p=0,5) соответственно. Кумулятивная частота хронической РТПХ составила 29% и 27% в группах А и В соответственно (p=0,66), в том числе тяжелая форма — 16% (группа А) и 18% (группа Б) (p=0,89).

Заключение. Результаты нашего исследования показали, что результаты алло-ТГСК от российского донора сравнимы с результатами трансплантации от доноров из зарубежного регистра.

Белякова В. В.[1], Чумак А. А.[1], Майорова О. А.[1], Киселева А. А.[1], Кравчук О. А.[1], Мишакина С. В.[1], Донская О. В.[1], Данилец В. В.[2]

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ В СЛОЖНЫХ СЛУЧАЯХ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РЕЗУС-ПРИНАДЛЕЖНОСТИ

[1]ГБУЗ «Центр крови им. О.К. Гаврилова» Департамента здравоохранения города Москвы, [2]ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М. П. Кончаловского» Департамента здравоохранения города Москвы

Введение. В клинической практике нередки ситуации, когда достоверно определить резус-статус невозможно, несмотря на широкое использование современных серологических тестов. Причиной могут быть слабые антигены системы резус, панагглютинация, химеризм, технические ошибки. В сложных случаях генотипирование может стать едва ли не единственным способом установления резус-принадлежности.

Цель работы. Оценить результат применения технологии генетического типирования в сложных случаях идентификации антигенов системы RH.

Материалы и методы. Исследовали 220 236 образцов крови доноров, а также 6138 образцов крови пациентов. Серологические исследования выполнены с помощью гелевой технологии (Bio-Rad, Швейцария). В 60 случаях дополнительно типировали гены RHD и RHCE методом аллель-специфичной ПЦР на коммерческих реагентах (BAG, Германия). Обозначение аллелей проведено согласно международной номенклатуре Рабочей группы по иммуногенетике групп крови Международного общества переливания крови (ISBT).

Результаты и обсуждение. Среди 20 человек с серологически слабым антигеном D у 5 (3 донора и 2 реципиента) были выявлены аллели RHD*weak D 1 типа и у 1 донора — RHD*weak/partial 15 типа. 9 человек имели нормальный аллель RHD*01 в гомо- или гемизиготном состоянии. У 5 доноров ген RHD отсутствовал, что соответствует резус-негативному статусу. 13 человек с отрицательным D в нетипичном сочетании с антигенами C/E проверили на наличие функциональных аллелей гена RHD. D-негативный статус подтвержден генотипированием у 9 человек, тогда как у 3 определялись варианты D. Так, у 1 реципиента с фенотипом Ccdee определили редкий аллель RHD*weak/partial 11 типа. Известно, что в гаплотипе CDe этот вариант проявляет себя как парциальный Del, который не определяется при рутинном тестировании. У 2 доноров идентифицирован нормальный RHD*01 в гемизиготном состоянии, что противоречит первоначальному заключению. По-видимому, для выявления редких резус-негативных вариантов, не определяемых наборами для аллель-специфичной ПЦР, требуется типирование более точным методом секвенирования. Подобные примеры являются предметом будущих научных исследований. Так как на сегодня не разработан алгоритм клинического применения генотипирования, результат серологической идентификации является приоритетным. Также мы наблюдали случай D-позитивного донора с фенотипом –D–. При генотипировании выявлен аллель RHD*01(D/D), а нуклеотидные последовательности, специфичные для аллелей C, c, E, e, не обнаружены, что, по-видимому, связано с делецией гена RHCE. У 23 пациентов с посттрансфузионным химеризмом и 3 человек с панагглютинацией молекулярное тестирование помогло определить резус-принадлежность и подобрать идентичные по фенотипу ЭСК.

Заключение. Наш опыт показывает, что сочетание серологических тестов с методами генотипирования представляется целесообразным подходом в сложных случаях определения резус-принадлежности. Аллель-специфичная ПЦР как простой и удобный метод может быть выбрана для разрешения неоднозначных ситуаций при условии использования современных и эффективных серологических тестов.

Богураев Е. А.

НЕПРЯМАЯ КАЛОРИМЕТРИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ У ПАЦИЕНТОВ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»

Введение. Обеспечение своевременным и качественным, соответствующим потребностям организма, полноценным питанием больных с онкогематологическими заболеваниями улучшает переносимость химиотерапии и ее результаты, способствуя снижению частоты различных, в первую очередь инфекционных осложнений. В повседневной практике определение энергетических потребностей пациента осуществляется расчетным методом. Тем не менее даже у одного и того же пациента метаболические потребности могут отличаться в разные периоды критического состояния. Непрямая калориметрия — метод оценки основного энергетического обмена, основанный на измерении потребления кислорода и выделения углекислого газа, позволяет точно измерить интенсивность метаболизма и избежать как гипо-, так и гипералиментации при назначении искусственного питания.

Цель работы. Определить реальные энергетические потребности у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, находящимися в отделении реанимации и интенсивной терапии, и сравнить эти показатели с расчетными величинами

Материалы и методы. Обследовано 17 пациентов со злокачественными заболеваниями системы кроветворения в возрасте от 29 до 74 лет. Все пациенты госпитализированы в ОРИТ в связи с развитием инфекционных осложнений. Пациенты были разделены на две группы: 1-я — с сохраненным спонтанным дыханием — 7 человек, 2-я — нуждающиеся в инвазивной респираторной поддержке — 10 человек. Измерения основного обмена — Resting Energy Expenditure (REE) — методом непрямой калориметрии проводились в течение 15 минут аппаратом «Quark RMR» («COSMED»). Обследование выполнялось каждому пациенту однократно, в первые 72 часа от момента поступления. Одновременно с этим всем пациентам проводилось вычисление суточных энергетических потребностей по формуле Харриса — Бенедикта с поправочными коэффициентами.

Результаты и обсуждение. При проведении непрямой калориметрии у онкогематологических пациентов выявлены значительные отклонения REE от расчетных величин. Так, суточная потребность в энергии по формуле Харриса — Бенедикта с поправочными коэффициентами составила в среднем 2689 ккал/сут (2291–3342), а, по данным непрямой калориметрии, на 29% меньше у пациентов на самостоятельном дыхании — 1906 ккал/сут (1378–2437) и на 44% меньше у пациентов, которым проводилась инвазивная респираторная поддержка — 1493 ккал/сут (1241–1835). Обращает на себя внимание, что REE у пациентов с сохраненным спонтанным дыханием выше на 28%, чем у пациентов на ИВЛ.

Заключение. Показатели энергетических затрат покоя у онкогематологических пациентов могут значительно отличаться от расчетных в меньшую сторону, что может приводить к гипералиментации при проведении искусственного питания. При планировании нутритивной поддержки следует учитывать влияние ИВЛ на энергетические потребности. Применение непрямой калориметрии, возможно, наиболее актуально у пациентов, нуждающихся в инвазивной респираторной поддержке. Относительно низкие показатели основного обмена, полученные в первые 72 часа от момента поступления в ОРИТ, могут быть обусловлены острой фазой критического состояния — «ebb-фаза» метаболического ответа, что требует дальнейшего изучения вопроса.

Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Морозова Е. В., Власова Ю. Ю., Смирнова А. Г., Афанасьева К. С., Бейнарович А. В., Рогачева Ю. А., Синяев А. А., Смыкова О. Г., Юровская К. С., Цветков Н. Ю., Канунников М. М., Волков Н. П., Эстрина М. А., Бархатов И. М., Гиндина Т. Л., Кулагин А. Д.

АЛЛОГЕННАЯ ТГСК У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ОМЛ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. Алло-ТГСК является, возможно, единственным радикальным методом терапии резистентных и рецидивирующим форм ОМЛ(р/рОМЛ), несмотря на то что результаты лечения этой группы больных существенно уступают результатам трансплантации в ремиссии. Однако единого подхода к терапии этой сложной группы больных не существует. Данные о влиянии времени выполнения трансплантации, типе донора, режиме кондиционирования и профилактики РТПХ на эффективность алло-ТГСК как терапии «спасения» различаются.

Цель работы. Оценить эффективность алло-ТГСК вне ремиссии ОМЛ и определить факторы прогноза.

Материалы и методы. В исследование включено 511 пациентов (пцт) за период 2010–2021 гг. Медиана наблюдения 24 (13–168) мес. Медиана возраста 37 (18–70) лет. Медиана времени от диагноза до алло-ТГСК составила 9 мес. Статус заболевания: в первой ремиссии (ПР1) — 55% пцт, во второй(ПР2) — 18% пцт, р/р ОМЛ 140 (27%), из них первично-резистентных (ПерРез) 42, рецидив 1 (рец1) 63, рецидив (рец2) 35 пациентов. Во время поиска донора 23% утратили ремиссию, из них 20% удалось достичь повторную ремиссию, а 80% пациентов алло-ТГСК была выполнена вне ремиссии. С 2010 по 2015 г. при алло-ТГСК в группе р/р ОМЛ использовался FLAMSA-подобный (FLAMSA) режим кондиционирования(РК) (n=31), с 2016 г. — риск-адаптивный миелоаблативный (МАК) РК флюдарабин+бусульфан 10–12–14 мг/кг (n=48). С 2013 г. профилактика РТПХ проводилась с использованием посттрансплантационного циклофосфамида (ПТЦ) (n=90), с 2016 г. — бендамустина (ПТБ) (n=44).

Результаты и обсуждение. ОВ всей когорты составила в ПР1 65%(95%ДИ 56–74), ПР2 51%(95%ДИ 40–62), р/р ОМЛ 17% (95%ДИ 10–24), частота рецидивов (ЧР) 23% (95%ДИ 17–28), 26% (95%ДИ 17–36) и 55% (95%ДИ 44–54), трансплантационная летальность (ТЛ) 15% (95%ДИ 8–23), 22% (95%ДИ 14–32) и 28% (95%ДИ 20–38) соответственно p=0,001. В группе р/р ОМЛ после алло-ТГСК ПР достигнута у 67% (28/42) ПерРез, у 84% (53/63) рец1 и у 80% (28/35) рец2 БРВ, ЧР и ТЛ достоверно не различались, 23% против 19% против 6%, 52% против 57% против 54% и 25% против 24% против 40% соответственно. В группе р/р ОМЛ после алло-ТГСК живы пациенты с более низким уровнем бластов (менее 20%) перед алло-ТГСК, при назначении МАК и ПТБ (31%, 30% и 43%). В 2010–2015 гг. при FLAMSA ПР достигнута у 71%, первичное неприживление 10%, ОВ 7%, ЧР 59%, ТЛ 41%. При использовании ПТЦ ТЛ снизилась с 52% до 29%, p=0,09. ЧР не изменилась, 48% и 39%, p=0,9. В группе ПТБ при использовании риск-адаптированного МАК ПР достигнута у 86%, из них МОБ(-) 68%. ТЛ составила 31%, 10% имели первичное неприживление. ЧР 23%. ОВ составила 38%. В результате в период 2016–2021 гг. ОВ в группе р/р ОМЛ составила 35% (95%ДИ 20–50) против 10% (95%ДИ 4–16) в период 2010–2015 гг., p=0,002, ЧР 45% (95%ДИ 28–61) против 57% (95%ДИ 44–69), p=0,3, ТЛ 18% (95%ДИ 8–31) против 35% (95%ДИ 24–47), p=0,05.

Заключение. Результаты алло-ТГС в группе р/р ОМЛ остаются неудовлетворительными. Несмотря на снижение ТЛ за счет совершенствования трансплантационной технологии, основной причиной неудач алло-ТГСК при р/р ОМЛ остаются рецидивы. Раннее определение показаний к алло-ТГСК и своевременная инициация поиска донора, а также использование новых препаратов для преодоления резистентности лежат в основе улучшения результатов алло-ТГСК при ОМЛ.

Бренинг К. Р., Итов А. Б., Казакова А. Н., Тимофеева Н. М., Солдаткина О. И., Зеркаленкова Е. А., Волчков Е. В., Абугова Ю. Г., Мякова Н. В.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МУТАЦИЙ ГЕНА TP53 У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С ЛИМФОМОЙ БЕРКИТТА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России

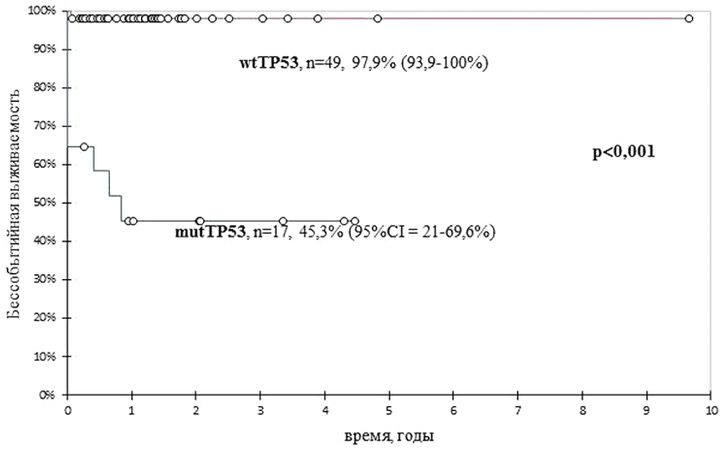
Введение. Лимфома Беркитта (ЛБ) — агрессивная зрелоклеточная В-клеточная лимфома, являющаяся самой частой неходжкинской лимфомой (НХЛ) у детей и подростков. Несмотря на высокую пролиферативную активность, ЛБ является одной из наиболее химиочувствительных опухолей. Общая и бессобытийная (ОВ и БСВ) выживаемость в России при использовании современных протоколов достигает 90%, однако в случае рецидива прогноз остается крайне неблагоприятным. Хотя основным цитогенетическим маркером ЛБ является транслокация гена c-MYC, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что мутации в гене TP53 встречаются более чем в 40–50% всех случаев ЛБ у детей. Убедительные данные, показывающие прогностическое значение статуса гена TP53 у детей с ЛБ, были представлены на собрании группы EICNHL с участием ведущих европейских групп по изучению НХЛ у детей в ноябре 2019 года в Гетеборге. Так, однонуклеотидные замены (SNVs) с изменением функции белка p53, а также потеря гетерозиготности (LOH) данного гена достоверно ассоциировано с неблагоприятным прогнозом у детей с ЛБ. В связи с этим представляет большой интерес проанализировать статус гена TP53 в собственной когорте пациентов с последующей корреляцией с клиническими данными.

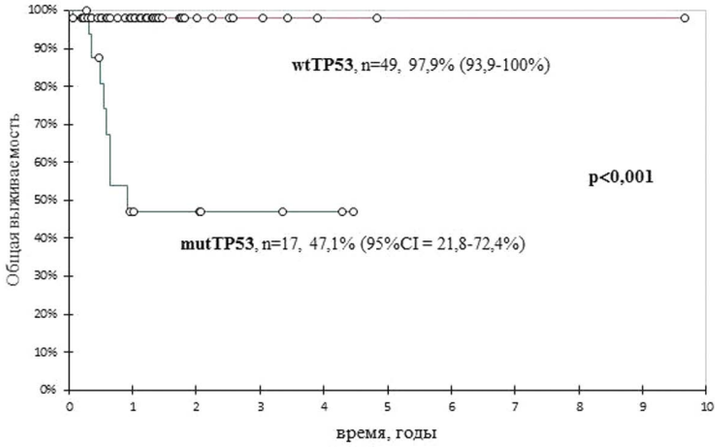
Цель работы. Выявить функционально значимые изменения в последовательности 5–8-го экзонов гена TP53 в опухолевой ткани лимфомы Беркитта и определить их взаимосвязь с прогнозом течения заболевания.

Материалы и методы. В исследование было включено 79 пациентов детского возраста с верифицированным диагнозом лимфомы Беркитта, проходивших лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и получавших терапию по протоколу B-НХЛ2010маб с 2013 по 2020 г. Биопсийный материал в виде парафинизированных блоков (FFPE) был предоставлен из архива патолого-анатомического отделения НМИЦ ДГОИ. Статус гена TP53 исследовался по протоколам IARC (International Agency for Research on Cancer) методом прямого секвенирования по Сенгеру с использованием геномных баз данных открытого доступа (ENSEMBLE, COSMIC, IARC и т.д.). Нуклеотидная последовательность определялась в 5, 6, 7 и 8-м экзонах гена TP53.

Результаты и обсуждение. Получить удовлетворительные результаты секвенирования удалось у 66 пациентов (84% успешности). Медиана возраста составила 9 лет, соотношение по полу (м:ж) — 6:1. 1 человек имел первую, 18 — вторую, 21 — третью, 26 — четвертую стадии заболевания по St Jude. 2 пациента имели I группу риска, 14 — II, 49 — III и 1 — IV. Общая выживаемость в исследуемой группе составила 86,5% (95%CI=78,3–94,8%), что существенно ниже, чем в целом по протоколу, что можно объяснить высокой селективностью выборки. У 17 пациентов (26%) из 66 обнаружена как минимум одна патогенная мутация в гене TP53. БСВ и ОВ у пациентов с мутацией в гене TP53 и без нее составила 45,3% (95%CI=21–69,6%) против 97,9% (93,9–100%) соответственно (p<0,001), 47,1% (95%CI=21,8–72,4%) против 97,9% (93,9–100%) соответственно (p<0,001).

Заключение. Таким образом, была продемонстрирована клиническая значимость патологических изменений в гене TP53 у пациентов с ЛБ как потенциального биомаркера, который можно использовать для оценки прогноза или дополнительной стратификации на группы риска.





Бутина Е. В., Шерстнев Ф. С., Максимов О. Д.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К РАЗВИТИЮ HLA-АЛЛОИММУНИЗАЦИИ У РЕЦИПИЕНТОВ КОМПОНЕНТОВ КРОВИ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России»

Введение. Иммунная рефрактерность к трансфузиям тромбоцитов относится к угрожающим жизни больного состояниям, при котором увеличивается кратность переливаний тромбоцитов и возникает опасность фатального кровотечения. Аллоиммунизация к антигенам HLA является основной причиной иммунной рефрактерности. Наиболее эффективным методом профилактики образования анти-HLA антител считается лейкофильтрация компонентов крови, однако даже при уровне лейкоцитов 1 х 10^6 на трансфузию не удается предотвратить аллоиммунизацию у всех пациентов. Генетическая предрасположенность к выработке антител может быть одним из факторов, повышающих риск развития HLA-аллоиммунизации.

Цель работы. Оценить генетическую предрасположенность реципиентов к развитию HLA-аллоиммунизации.

Материалы и методы. Иммуногематологические и генетические исследования выполнены у 61 пациента — 22 мужчин и 39 женщин, получавших от 4 до 32 трансфузий компонентов крови в течение одной госпитализации (медиана — 11) в гематологической клинике института в 2019–2021 гг. Возраст пациентов от 3 до 78 лет (медиана — 49 лет). Острый лейкоз диагностирован у 34 больных, миелодиспластический синдром– у 10, апластическая анемия — у 8, лимфома Ходжкина — у 3, хронический миелолейкоз — у 2, саркома — у 2, неходжкинская лимфома — у 1, множественная миелома — у 1. Исследование антилимфоцитарных антител проводили в стандартном микролимфоцитотоксическом тесте. Типирование генов HLA локусов DRB1, DQA1, DQB1 выполняли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием оборудования и реактивов ООО «ДНК-технология» (Россия).

Статистическое сравнение осуществляли с помощью критерия хи-квадрат.

Результаты и обсуждение. На основании результатов исследования антилимфоцитарных антител пациенты, которым проводилась интенсивная гемокомпонентная терапия, разделены на две группы: неаллоиммунизированные (n=31) и алоиммунизированные (n=30). Широта спектра реагирования антител у 3 из 30 аллоиммунизированных пациентов составила 25–49%, у 12 — 50–74%, у 15 — 75–100%. В результате иммуногенетического обследования реципиентов установлено, что в генотипах аллоиммунизированных больных достоверно чаще, чем в генотипах неиммунизированных, встречались HLA аллели DRB1*04, DQA1*03:01, DQA1*05:01; реже — DRB1*16, DQA1*01:02, DQB1*05:02. У HLA-аллоиммунизированных больных достоверно чаще, чем у неиммунизированных, встречался трехлокусный гаплотип DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02; реже — DRB1*16-DQA1*01:02-DQB1*05:02 (таблица).

Заключение. Установлена генетически обусловленная предрасположенность к развитию HLA-аллоиммунизации, ассоциированная с наличием в генотипах реципиентов HLA-аллелей DRB1*04, DQA1*03:01, DQA1*05:01 и трехлокусного гаплотипа DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02. Риск образования антилимфоцитарных антител снижен у пациентов с HLA аллелями DRB1*16, DQA1*01:02, DQB1*05:02 и HLA-гаплотипом DRB1*16-DQA1*01:02-DQB1*05:02.

Таблица. Частота встречаемости гаплотипов HLA-DRB1-DQA1-DQB1 у HLA-аллоиммунизированных и неаллоиммунизированных пациентов

Гаплотипы HLA-DRB1-DQA1-DQB1	Частота встречаемости HLA гаплотипов				p
	Неаллоиммунизированные больные, n=31		Аллоиммунизированные больные, n=30		
	абс.	%	абс.	%	
DRB1*15-DQA1*01:02-DQB1*06:02-8	14	45,2	7	23,3	0,12
DRB1*01-DQA1*01:01-DQB1*05:01	12	38,7	9	30,0	0,65
DRB1*03-DQA1*05:01-DQB1*02:01	2	6,5	8	26,7	0,07
DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02	1	3,2	9	30,0	0,01
DRB1*07-DQA1*02:01-DQB1*02:01	4	12,9	6	20,0	0,69
DRB1*13-DQA1*01:03-DQB1*06:02-8	3	9,7	7	23,3	0,27
DRB1*16-DQA1*01:02-DQB1*05:02	6	19,4	0	0,0	0,03
DRB1*11-DQA1*05:01-DQB1*03:01	3	9,7	4	13,3	0,96

Бутолина М. А., Целоусова О. М., Попонина Е. А., Пестрикова А. О.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОЛОНИЕОБРАЗУЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА ПРИ НЕЙТРОПЕНИИ У ДЕТЕЙ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России»

Введение. Патогенетически выделяют 3 группы нейтропений: гипопластические, перераспределительные и иммунные. В диагностике гипопластического варианта в настоящее время востребован культуральный метод оценки колониеобразующей способности клеток костного мозга. Данный вид лабораторного анализа позволяет определить патогенез нейтропении у конкретного пациента с последующим индивидуальным подходом к терапии.

Цель работы. Оценить колониеобразующую способность клеток костного мозга при нейтропениях у детей.

Материалы и методы. Исследована колониеобразующая способность клеток костного мозга у 18 пациентов с нейтропенией (12 мальчиков, 6 девочек), получавших лечение в ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России» в 2016–2021 гг. Возраст детей — от 2,5 до 17 лет (медиана — 9,5). Критерием постановки диагноза считали абсолютное число нейтрофилов менее 1,5 тыс. в 1 мкл периферической крови. Для культивирования кроветворных клеток-предшественников костного мозга использовали питательную среду на основе метилцеллюлозы (MethoCult Human №4434, StemCell Technologies, Канада), посев выполняли по стандартной методике на чашки Петри диаметром 35 мм. Культивирование осуществляли в условиях условиях 5%-го углекислого газа при температуре 37 °С. Определение пролиферативного потенциала и дифференцировочной способности гемопоэтических клеток костного мозга осуществляли путем подсчета количества гранулоцитарно-эритроцитарно-маркофагально-мегакариоцитарных (норма 0–8 колоний на стандартную чашку Петри диаметром 35 мм), гранулоцитарных (7–35), макрофагальных (1–18), эозинофильных (0–20) и эритроидных колоний (20–74) в 14-дневной культуре. Суммарное количество колоний в норме составляет 49–166 на чашку. Количество образовавшихся колоний считали равным содержанию соответствующих колониеобразующих единиц (КОЕ) в анализируемом образце костного мозга. Все работы с исходным материалом, реактивами и клеточными культурами выполняли в условиях стерильного бокса (чистые помещения) в ламинарном шкафу (класс безопасности IIA).

Результаты и обсуждение. У 4 (22%) пациентов с нейтропенией кроветворение в костном мозге не нарушено (общее число КОЕ — от 54 до 115 (медиана — 76), гранулоцитарных (КОЕ-Г) — от 9 до 34 (медиана — 11). У 5 (28%) больных общая пролиферативная способность клеток костного мозга определена в пределах нормы, общее количество КОЕ — от 54 до 158 (медиана — 74). Количество КОЕ-Г снижено до 2–6 (медиана — 3). У 7 (39%) детей суммарное количество колоний оказалось меньше нижней границы нормы — от 12 до 45 КОЕ (медиана — 34). У 6 из них определено сниженное количество КОЕ-Г — от 1 до 4 (медиана — 4) КОЕ. Следовательно, у 11 (61%) детей выявлена гипоплазия гранулоцитарного ростка костного мозга.

Заключение. Использование культурального метода при обследовании детей с нейтропениями дает ценную информацию о патогенезе нейтропенического синдрома, что необходимо для определения индивидуальной тактики ведения больного.

Виноградова О. Ю.[1], Черников М. В.[4], Неверова А. Л.[2], Кочкарева Ю. Б.[1], Катрышева Н. Д.[3], Птушкин В. В.[1]

ДИНАМИКА ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ И ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА В МОСКВЕ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

[1]Московский городской гематологический центр ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», [2]ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, [3]ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра гематологии, онкологии и лучевой терапии, [4]Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы

Введение. Опыт терапии онкогематологических заболеваний в период пандемии COVID-19 показал, что у больных целого ряда нозологий течение инфекции и исход терапии крайне неблагоприятны. Наибольшую опасность представляет развитие COVID-19 у пациентов при нозологиях, вызывающих вторичный иммунодефицит.

Цель работы. Оценить динамику эпидемиологических показателей у больных множественной миеломой (ММ) и хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) при пандемии COVID-19 в сравнении с предшествующими периодами.

Материалы и методы. Проанализирована база данных Московского городского гематологического центра с января 2011 г. по ноябрь 2021 г., в которой 5229 пациентов с ММ (в настоящее время живы 2212) и 4318 пациентов с ХЛЛ (живы 1937).

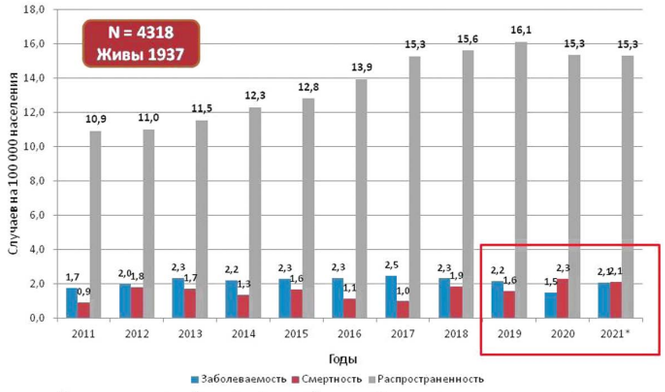
Результаты и обсуждение. С 2011 по конец 2019 г. ежегодный показатель регистрируемой распространенности ММ вырос в 2 раза. Ежегодный прирост составил от 0,3 в 2011–2013 гг. до 1,4 на 100 тысяч населения (т.н.) в последующие годы. В 2020 г. при пандемии COVID-19 такой динамики не было (16,9 в 2019-м и 17,0 в 2020-м г.).

В 2021 г. наметилась тенденция к его росту — 17,5. Регистрируемая заболеваемость с 2011 по 2019 г. демонстрировала более чем 50% прирост от 1,9 до 3,7 на 100 т.н. за счет группы пациентов старше 50 лет (с максимумом в группе 60–69 лет). Однако к концу 2020 г. показатель снизился с 3,7 до 2,8, в 2021 г. появилась тенденция к его росту до 3,1. Количество зарегистрированных новых случаев ММ в 2020 г. снизилось по сравнению с 2019 г. на 23%. В 2021 г. оно выросло по сравнению с 2020 г., но оказалось на 16% ниже, чем в 2019 г. В итоге ситуация с превалированием заболеваемости над смертностью до 2019 г., утерянная в 2020 г., когда эти показатели сравнялись (2,8 и 2,7 на 100 т.н.), начала исправляться в 2021 г. Появилась тенденция превалирования заболеваемости над смертностью. С 2011 по 2019 г. ежегодный показатель регистрируемой распространенности ХЛЛ вырос на 39% (от 0,1 до 1,4 на 100 т.н. в год). В 2020 г. при пандемии COVID-19 показатель (15,3) снизился на 5% в сравнении с 2019 г. (16,1), а в 2021 г. остался на уровне 2020 г. Регистрируемая заболеваемость с 2013 по 2019 г. — в диапазоне от 2,2 до 2,5, в 2020 г. снизилась до 1,5, в 2021 г. — тенденция к его росту до 2,1 на 100 т.н. Количество новых случаев ХЛЛ в 2020 г. уменьшилось по сравнению с 2019 г. на 31%, в 2021 г. — выросло по сравнению с 2020 г., но было на 4% ниже, чем в 2019 г. В 2021 г. ситуация превалирования заболеваемости над смертностью, утерянная в 2020 г., когда смертность значительно превысила заболеваемость (2,3 и 1,5 на 100 т.н. соответственно), начала исправляться: показатели сравнялись и составили 2,1 на 100 т.н.

Заключение. Пациенты с ММ и ХЛЛ существенно пострадали в период пандемии COVID-19. Показатели распространенности и заболеваемости были существенно снижены, вероятно, по причине как гибели пациентов от инфекции, так и снижения регистрации новых случаев, что произошло за счет потери потенциальных больных, погибших от COVID-19 до диагностирования ММ и ХЛЛ, уменьшения обращений в медицинские организации при отсутствии тяжелой симптоматики, а также отсутствия случайного выявления новых случаев при медицинском обследовании.



Множественная миелома. Эпидемиологические показатели на 100 000 населения.



Хронический лимфолейкоз. Эпидемиологические показатели на 100 000 населения.

Виноградова О. Ю.[1,2,3], Панкрашкина М. М.[1], Шихбабаева Д. И.[1], Черников М. В.[4], Неверова А. Л.[4], Кобзев Ю. Н.[1], Муха Л. А.[1], Иванова В. Л.[1], Птушкин В. В.[1,2,3]

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПЕРВИЧНОМ И ВТОРИЧНОМ МИЕЛОФИБРОЗЕ

[1]Московский городской гематологический центр ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», [2]ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, [3]ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра гематологии, онкологии и лучевой терапии, [4]Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы

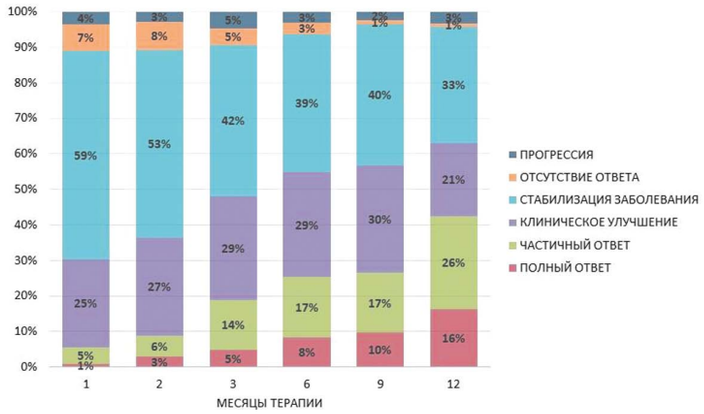
Введение. Первичный миелофиброз (МФ), а также развитие фиброза у пациентов с эссенциальной тромбоцитемией и истинной полицитемией — крайне неблагоприятный прогностический фактор. Разработка таргетных препаратов становится существенным шагом вперед для этой группы заболеваний. Единственным таким препаратом, вошедшим в клиническую практику, является руксолитиниб (РУКС).

Цель работы. Оценить клинико-гематологическую эффективность терапии РУКС при первичном и вторичном МФ.

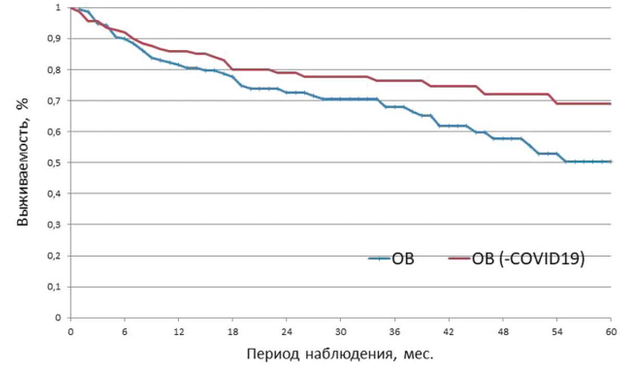
Материалы и методы. Терапию РУКС получал 141 пациент с хронической фазой МФ при резистентности к одной или нескольким линиям лечения: первичный МФ — 109 (77%), постполицитемический — 26 (19%), посттромбоцитемический — 6 (4%). Из них 67 мужчин (48%) и 74 (52%) женщины с медианой (Me) возраста на момент начала терапии 62 (18–84), Me стажа заболевания — 79 (1–401) мес. 52 пациента (37%) были транфузионно зависимы, 101 (72%) с симптомами опухолевой интоксикации. Спленомегалия > 0 см из-под реб. дуги — у 127 пациентов (90%), > 10 см — у 86 (61%). Распределение пациентов по DIPSS и MIPSS: низкий риск 13 и 11%, промежуточный 1 — 38 и 28%, промежуточный 2 — 36 и 50%, высокий — 13 и 11% соответственно. 1-я степень фиброза — у 9%, 2-я — у 39%, 3-я — у 52% пациентов. Мутация JAK2 V617F — у 117 (75%), мутация CALR у 28 (18%), мутация MPL у 3 (2%) пациентов. Среди 62 обследованных пациентов, у 17 — мутации эпигенетических регуляторов: ASXL1 — у 15, EZH2 — у 1, IDH — у 1, TET2 — у 1. Проведено СЦИ у 79 пациентов, в 40 случаях — нарушения кариотипа.

Результаты и обсуждение. Me длительности терапии РУКС 18 (1–111) мес. К 12 мес. — купирование симптомов опухолевой интоксикации у 81% пациента (у остальных снижение интоксикации), Me прироста веса пациентов — 6,4 кг (9%) с макс. 10,9 кг (16%) к 30 мес. Уменьшение спленомегалии к 1 мес. — у 65%, к 6 мес. — 79%, к 12 мес. — 81%; нормализация размеров к 12 мес. у 25% пациентов. За год терапии — прирост уровня Hb на 15%, сокращение доли трансфузионно-зависимых пациентов в 4 раза. Нормализация уровня тромбоцитов к 3-му месяцу терапии в 61% случаев. Тенденция к снижению аллельной нагрузки JAK2V617F с 57 до 45% за год терапии. К 12 мес. лечения полный ответ — в 16%, частичный — в 26%, клиническое улучшение — в 21%, стабилизация — в 33% случаев. Продолжает терапию 81 пациент (57%). Среди 60 случаев прекращения лечения в 49 (82%) причиной явилась гибель пациентов. В подавляющем большинстве это не было связано с заболеванием: 31 пациент (63%) погиб из-за инфекции COVID-19. Общая выживаемость (ОВ) с учетом и без учета COVID-19: годичная — 81 и 90%, 2-летняя — 73 и 85%, 3-летняя — 68 и 80%, 4-летняя — 58 и 75%, 5-летняя — 50 и 70% соответственно. Показана достоверная зависимость ОВ от размеров селезенки и от степени фиброза на начало терапии РУКС. 5-летняя ОВ 84% (селезенка < 10 см из-под реб. дуги) достоверно отличалась от 66% (селезенка > 10 см из-под реб. дуги) ($p < 0,05$). 5-летняя ОВ 75% при фиброзе 0–2-й степени достоверно отличалась от 66% при фиброзе 3-й степени ($p < 0,05$).

Заключение. Применение РУКС при резистентном МФ уменьшает симптоматику, улучшает качество жизни пациентов, увеличивает ОВ, которая достоверно зависит от размеров селезенки и степени фиброза на начало терапии РУКС.



Результаты терапии руксолитинибом МФ в динамике



Общая выживаемость пациентов с МФ, получающих руксолитиниб, с учетом и без учета погибших в пандемию COVID-19.

Виноградова О. Ю.[1,2,3], Панкрашкина М. М.[1], Черников М. В.[4], Муха Л. А.[1], Неверова А. Л.[4], Перова В. П.[1,4], Шихбабаева Д. И.[1], Птушкин В. В.[1,2,3]

РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ БЕЗ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ С ПОЛНЫМ ОТВЕТОМ НА ЛЕЧЕНИЕ АГОНИСТАМИ ТРОМБОПОЭТИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ПРЕДШЕСТВУЮЩЕМУ ЛЕЧЕНИЮ

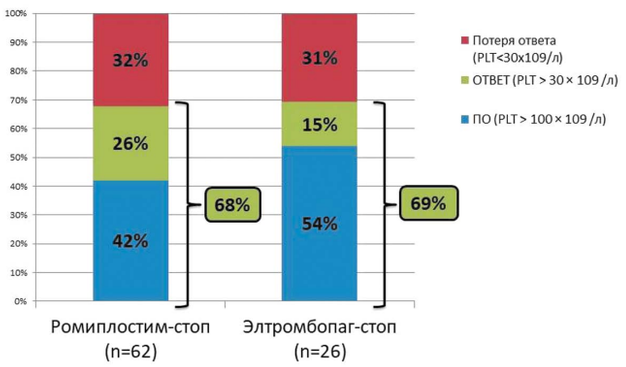
[1]Московский городской гематологический центр ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», [2]ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, [3]ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра гематологии, онкологии и лучевой терапии, [4]Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы

Введение. Благодаря внедрению в терапию агонистов тромбопоэтиновых рецепторов (аТПОр) при иммунной тромбоцитопении (ИТП) появилась возможность не только достижения стойкого ответа на лечение, но и дальнейшего отказа от терапии с последующим наблюдением (стоп-терапия аТПОр). Однако данные публикаций по сохранению стойкого ответа при отмене аТПОр разнятся и, как правило, представлены небольшим числом пациентов из одного центра.

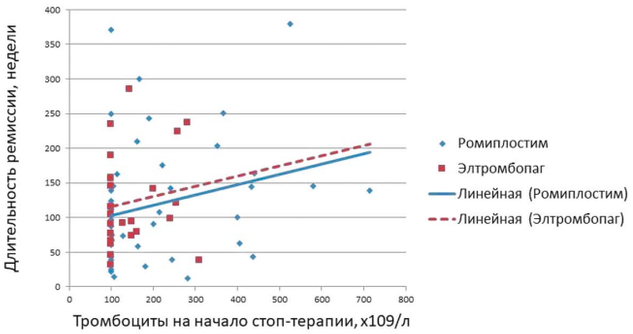
Цель работы. Оценка стойкости клинической ремиссии ИТП после отмены аТПОр у больных с полным стабильным ответом на терапию, ее зависимость от ряда параметров.

Материалы и методы. В Московском городском гематологическом центре аТПОр получали 397 пациентов с первичной ИТП: ромиплостим (РОМ) — 293, элтромбопаг (ЭЛ) — 104. К моменту анализа данных при медиане (Me) наблюдения 43 (1–178) мес. достигнут общий ответ у 357 пациентов (90%), частичный — у 52 (13%), полный — у 286 пациентов (72%). У 88 пациентов (31% случаев от достижения полного ответа) терапия была прекращена. Из них 18 мужчин (20%) и 70 женщин (80%) в возрасте 18–87 (Me 57) лет на начало терапии. Me времени от диагностики до начала терапии аТПОр — 17 (1–529) мес. Me уровня тромбоцитов перед назначением аТПОр 23 (1–47) × 10^9/л. Все пациенты получали в качестве 1-й линии терапии кортикостероиды, 17 (19%) имели в анамнезе 2 и более линии лечения, 11 (13%) — спленэктомию. Получавших РОМ — 62 человека, ЭЛ — 26 человек. Me длительности применения РОМ — 103 (1–373), ЭЛ 88 (3–245) нед. Me средней недельной дозы РОМ — 4 (1–10), максимальной — 6 (1–12) мкг/кг, ЭЛ — 50 (25–75) мг. Me уровня тромбоцитов на момент отмены терапии РОМ 208 (100–714) × 10^9/л, ЭЛ — 149 (100–310) × 10^9/л. Когорты пациентов, получавших РОМ и ЭЛ, по указанным характеристикам сопоставимы. Появление геморрагического синдрома, снижение уровня тромбоцитов менее 20 × 10^9/л расценивали как потерю ответа на фоне стоп-терапии.

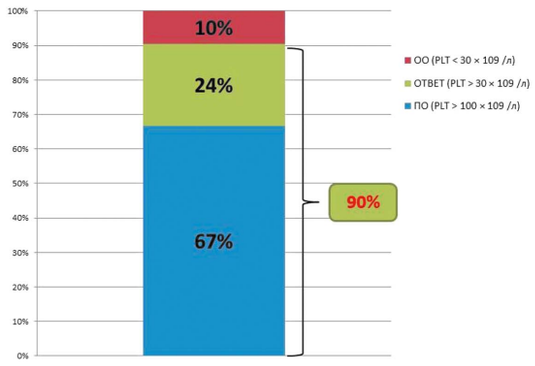
Результаты и обсуждение. После отмены аТПОр при Me наблюдения 150 (12–430) нед. общий ответ сохранили 60 (68%) пациентов, частичный — 20 (23%), полный — 40 (45%). У получавших РОМ и ЭЛ: общий ответ у 42 (68%) и 18 (69%), частичный у 16 (26%) и 4 (15%), полный у 26 (42%) и 14 (54%) соответственно. Длительность стоп-терапии 147 (12–430) и 154 (32–340) нед., Me времени потери ответа 70 (12–145) и 95 (32–190) нед. соответственно. Корреляционный анализ стойкости ремиссии показал ее зависимость от уровня тромбоцитов в момент отмены препарата. Другие показатели — стаж заболевания, число линий терапии, проведение спленэктомии до начала терапии аТПОр, длительность терапии аТПОр, продолжительность ПО на терапии аТПОр — не имели значения. При потере ответа



Частота ремиссии после отмены аТПОр (стоп-терапия)



Зависимость ремиссии при стоп-терапии аТПОр от уровня тромбоцитов на начало стоп-терапии



Достижение ответа при возобновлении терапии аТПОр

возобновлена терапия аТПОр 21 пациенту. У 19 (90%) пациентов достигнут общий ответ, из них у 14 (67%) — полный.

Заключение. Терапия аТПОр у резистентных к одной или нескольким линиям предшествующей терапии ИТП позволяет добиться стойкого ответа и сохранить ответ при отмене препарата. Важным фактором, ассоциированным со стойкостью ремиссии без лечения после применения аТПОр, является уровень тромбоцитов в момент их отмены.

Владовская М. Д.[1], Бакин Е. А.[1], Потапов С. Б.[1], Саенко Л. Ф.[2], Коробенков Е. А.[2], Моисеев И. С.[1], Зубаровская Л. С.[1], Кулагин А. Д.[1]

ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ ГОСПИТАЛЬНОГО РЕГИСТРА ТГСК В МЕДИЦИНСКУЮ ИНФОРМАЦИОННУЮ СИСТЕМУ. ПОДХОДЫ, ВОЗМОЖНОСТИ, ПРОБЛЕМЫ

[1]НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, [2]ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. Работа по формированию регистра ТГСК ведется с 1991 года. В 2007 году в клинике создано отделение госпитальных регистров, в задачи которого входит формирование и развитие собственного регистра ТГСК и связь с регистром EBMT.

Цель работы. Развитие электронных средств формирования госпитального регистра.

Материалы и методы. С 2014 года в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова внедрена полнофункциональная МИС. Принято решение о формировании базы данных госпитального регистра внутри данного функционала.

Результаты и обсуждение. Разработаны алгоритмы формирования контента и структурированные формы сбора данных (статусы), калькуляторы и классификаторы различных параметров, а также алгоритмы выгрузки данных, относящихся к ТГСК. Были внедрены отчетные формы, которые соответствуют наиболее частым и сложным вариантам запросов о ТГСК, в том числе ежегодная форма отчета EBMT и ежеквартальные отчеты клинки по контролю качества трансплантационной деятельности. Определен круг документов с четкой структурой отражаемых параметров: 1) анамнез заболевания с внедренными классификаторами заболеваний согласно классификации ВОЗ 2008 и 2016 гг. на основе кодификатора ICD-O; 2) предтрансплантационный эпикриз, содержащий структурированные данные по направлениям: рестадирование, инфекционный анамнез, коморбидность, вид ТГСК, источник трансплантата, характеристики донора, режим кондиционирования, профилактики РТПХ, калькуляторы EBMT, некоторые инструментальные и лабораторные показатели; 3) протокол ТГСК — структурированный документ, наследующий результаты исследования характеристик трансплантата и описывающий процедуру трансфузии, осложнения и медицинскую коррекцию этих осложнений; 4) статусы промежуточного контроля: течение постТКМ периода, статус на Д100, ежегодный статус: которые несут информацию о восстановлении кроветворения, функционировании трансплантата, осложнениях данного периода, состоянии пациента и стадии заболевания; 5) статусы для заполнения данных, полученных извне МИС: данные о пациенте (внешние), дата смерти. Разработана ступенчатая система идентификаторов для маркировки: трансплантированного пациента, протокола операции ТГСК, эпизода «Регистр ТГСК». Внедрены стандартные выгрузки различных параметров ТГСК (ТКМ из эпизода регистр, Бактериологический контроль ЦВК, БАЛ/микробиология/КТ, Журнал клеточной терапии). В системе возможен широкий спектр запросов в разделе «Аналитика», который был дополнен для лабораторных тестов понятиями: номер п/п ТГСК, дата, день, вид ТГСК, а для аналитики стационарных эпизодов — дополнительно понятием о степени РТПХ. Таким образом, создана возможность соотносить события относительно Д0 ТГСК. Массив, полученной из МИС информации, может быть выгружен в виде таблиц. Разработана система статистической обработки данных, реализованная на центральном сервере ПСПбГМУ. В настоящее время система создает более 70 вариантов обработки данных и продолжается работа по расширению функционала. Внедряется система связи с удаленным пациентом — Личный кабинет пациента, который транслирует данные пациента непосредственно в МИС.

Заключение. Система имеет ряд преимуществ и сложностей, обсуждение которых планируется в докладе.

Габеева Н. Г., Королева Д. А., Бадмажапова Д. С., Татарникова С. А., Беляева А. В., Гармаш А. С., Обухова Т. Н., Ковригина А. М., Звонков Е. Е., Паровичникова Е. Н.

ПРОТОКОЛ R-MNHL-BFM-90 В КОМБИНАЦИИ С ТАРГЕТНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ «DOUBLE-HIT» ЛИМФОМЫ (DHL)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. DHL — крайне агрессивная лимфатическая опухоль, для которой сегодня не существует эффективного лечения. При применении даже самых интенсивных курсов 2-летняя БРВ составляет около 40%. Поиск терапии продолжается. Гетерогенность DHL диктует дифференцированный подход к подбору программ лечения. Рациональным представляется интеграция таргетных препаратов в интенсивные курсы ХТ с учетом 2 биологических подгрупп: для DHL MYC/BCL2 в комбинации с венетоклаксом, для DHL MYC/BCL6 — с ибрутинибом и леналидомидом (M.J. Gordon).

Цель работы. Представить первый опыт и оценить эффективность терапии по протоколу R-mNHL-BFM-90 в комбинации с таргетными препаратами у больных DHL.

Материалы и методы. С январь 2017 г. по ноябрь 2020 г. в исследование в исследование было включено 6 пациентов. Средний возраст — 46 лет (25–63); М/Ж=4/2; стадия III–IV у 5 (83%); «bulky disease» у 3 (50%); множественные очаги экстранодального поражения у 5 (83%); поражение костного мозга 2 (33%); экспрессия MYC ≥50% определялась у 5 (83%), Ki67 >80% у 6 (100%). При стандартном цитогенетическом исследовании у 3 (50%) выявлен комплексный кариотип (табл.). Для выявления перестроек генов MYC, BCL2 и BCL6 выполнялось FISH-исследование с применением ДНК-зондов Break Apart MYC, BCL2, BCL6, IGH. Иммуногистохимический подтип определялся на основании ИГХ исследования в соответствии с алгоритмом Hans. Больные получали лечение по протоколу R-mNHL-BFM-90 (блоки A, B) в комбинации с таргетными препаратами: ибрутиниб и леналидомид у больных MYC/BCL6, венетоклакс у больных MYC/BCL2; 1 больная MYC/BCL2 получала ветоклакс в комбинации с полатузумабом. Всем больным проводилась профилактика нейролейкемии (интратекальное введение дексаметазон, метотрексат, цитозар). Исследование ПЭТ-КТ и свободно циркулирующей опухолевой ДНК (соДНК) плазмы крови проводилось до начала, после 2 курсов и через месяц после завершения терапии.

Результаты и обсуждение. У 3 больных были выявлены транслокации с вовлечением генов MYC/BCL2; иммуногистохимически все 3 случая соответствовали GCB подтипу. Все пациенты получили 4 блока R-mNHL-BFM-90 с ибрутинибом и леналидомидом. Еще у 3 больных были выявлены транслокации с вовлечением MYC/BCL6; иммуногистохимически они соответствовали non-GCB подтипу; из них 2 больных получили 4 блока в комбинации с венетоклаксом, 1 больная — с венетоклаксом и полатузумабом. У всех 6 больных токсичность курсов не превышала таковую, при лечении по протоколу R-mNHL-BFM-90 без применения таргетов. По окончании терапии у всех больных достигнута полная ПЭТ-негативная ремиссия заболевания. Исследование соДНК было выполнено 4 больным. После 2 курсов соДНК плазмы крови определялась 2 (50%) больных. После окончания лечения полная

элиминация соДНК произошла у всех 4 больных. При среднем сроке наблюдения 26 месяцев (12–58) все 6 (100%) больных живы в ремиссии заболевания.

Заключение. Дифференцированный подход к терапии DHL в зависимости от перестроек генов MYC/BCL2 или MYC/BCL6 показал высокую эффективность. Рационально продолжить набор больных.

	лет	FISH	СЦИ	ИГХ подтип	Очаги поражения	Лечение 4 R-mNHL-BFM-90	результат
1	38	MYC/ BCL2	комплексный кариотип	GCB	л/узлы, кости, мягкие ткани, селезенка, костный мозг	+венетоклакс	ПР +24
2	33	MYC/ BCL2	комплексный кариотип	GCB	множественное поражение костей, мягких тканей, оболочки головного мозга, костный мозг	+венетоклакс	ПР +18
3	25	MYC/ BCL2		GCB	молочная железа, поджелудочная железа, яичники, мягкие ткани, кости	+венетоклакс +полатузумаб	ПР +12
4	63	MYC/ BCL6		non-GCB	молочная железа, кожа	+ибрутиниб	ПР +59
5	55	MYC/ BCL6		non-GCB	печень, селезенка, надпочечники, почки, миндалины, л/узлы	+ибрутиниб +леналидомид	ПР +30
6	61	MYC/ BCL6	комплексный кариотип	non-GCB	л/узлы, мышцы, селезенка	+ибрутиниб +леналидомид	ПР +21

Галимов М. Л., Попкова Н. Г.

РАССЛЕДОВАНИЕ СЛУЧАЕВ ПОСТТРАНСФУЗИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ОБЕСПЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ В УЧРЕЖДЕНИЯХ СЛУЖБЫ КРОВИ СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

ГБУЗ СО «Областная станция переливания крови», г. Екатеринбург

Введение. Основная цель Службы крови Свердловской области — обеспечение медицинских организаций безопасными компонентами и препаратами крови. В настоящее время высокий уровень инфекционной безопасности донорской крови достигнут благодаря внедрению ИХЛА- и NAT-тестированию.

Цель работы. Анализ случаев посттрансфузионных осложнений ВИЧ-инфекции у реципиентов, составить алгоритм расследования таких случаев.

Материалы и методы. В исследование были включены 6 случаев посттрансфузионных осложнений ВИЧ-инфекции у реципиентов крови и ее компонентов.

Результаты и обсуждение. Свердловская область относится к регионам с высоким уровнем распространения ВИЧ-инфекции. На 1 июля 2019 года, по данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом, регион занимает третье место по пораженности населения среди субъектов Российской Федерации после Кемеровской и Иркутской областей. На 1 ноября 2019 года в Свердловской области зарегистрировано 73 858 ВИЧ-инфицированных граждан, в том числе жителей региона — 66 574 человека, показатель пораженности составляет 1,5%, что в 2 раза превышает средний российский уровень (0,7%). В возрастной структуре впервые выявленных ВИЧ-инфицированных 81,3% составляют лица старше 30 лет. В гендерной структуре лидируют мужчины — 61,6%. На протяжении 14 лет наблюдается тенденция увеличения доли активных доноров в структуре выявленных ВИЧ-положительных с 6% в 2003 до 74,2% в 2017 году. В 2015 году диагноз ВИЧ-инфекция был поставлен 63 донорам, показатель составил 165,79 на 100 тыс. доноров. В 2016 году у 37 доноров была выявлена ВИЧ-инфекция, показатель составил 97,37 на 100 тыс. доноров. В период с 2014 по 2018 год в Свердловской области зарегистрировано 6 случаев посттрансфузионных осложнений заражения ВИЧ-инфекцией. Все случаи расследованы, по итогам расследований все заражения произошли при нахождении доноров в серонегативном периоде.

Заключение. Высокая инфицированность потенциальных доноров крови и случаи заражения реципиентов сделали необходимым провести ряд мероприятий по усилению инфекционной безопасности в учреждениях службы крови Свердловской области: более тщательный отбор доноров, введение дополнительных вопросов при анкетировании доноров, предварительное лабораторное обследование доноров перед донацией, централизация лабораторных исследований донорской крови, внедрение 100%-й инактивации патогенов в тромбоцитном концентрате, рациональная трансфузионная терапия.

Гаврилина О. А.[1], Воробьев В. И.[2], Васильева А. Н.[1], Дубов В. С.[3], Дубов С. К.[3], Гурьянова М. А.[1], Бутаев Л. С.[2], Сухарева А. М.[2], Гаврилова Л. В.[4], Торопова И. Ю.[5], Попова М. О.[6], Синяев А. А.[6], Капланов К. Д.[2], Петренко А. А.[2], Гришунина М. Е.[7], Самойлова О. С.[7], Очирова О. И.[8], Челышева Е. Ю.[1], Аль-Ради Л. С.[1], Свешникова Ю. В.[9], Рахмани А. Ф.[10], Шуваев В. А.[10], Чабаева Ю. А.[1], Гилязитдинова Е. А.[1], Егорова Е. К.[1], Ладыгина Е. А.[11], Кунст М. А.[12], Пантелеева О. Л.[13], Барышникова Д. В.[14], Паровичникова Е. Н.[1], Закурдаева К. А.[15]

ДАННЫЕ ПРОМЕЖУТОЧНОГО АНАЛИЗА РЕГИСТРА CHRONOS19: COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ В РОССИИ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», [3]ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», г. Владивосток, [4]ГБУЗ МР «Республиканская клиническая больница № 4», г. Саранск, [5]ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», г. Ярославль, [6]НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, [7]ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», г. Нижний Новгород, [8]ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», г. Улан-Удэ, [9]ГАУЗ СО «СОКБ № 1», г. Екатеринбург, [10]ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы», [11]ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», [12]ГАУЗ «РКБ МЗ РТ», г. Казань, [13]ГБУЗ ВО «Областная клиническая больница», г. Владимир, [14]БУЗ ОО «Областная клиническая больница», г. Омск, [15]Фонд поддержки клинических исследований «РакФонд»

Введение. Пациенты с заболеваниями системы крови (как злокачественными, так и незлокачественными) имеют повышенный риск заражения SARS-CoV-2 и неблагоприятных исходов инфекционного заболевания.

Цель работы. Изучить особенности течения COVID-19 у взрослых пациентов с заболеваниями системы крови.

Материалы и методы. CHRONOS19 — это наблюдательное проспективное когортное исследование для оценки клинического течения и исходов лечения пациентов 18 лет и старше с гематологическими заболеваниями и COVID-19. Данные из 15 центров по всей стране были собраны на веб-платформе в обезличенном формате через 30, 90 и 180 дней после диагностики COVID-19. Первичная конечная точка — 30-дневная смертность от всех причин. Исследование одобрено Ученым Советом и Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ гематологии» и зарегистрировано в международной базе клинических исследований (NCT04422470).

Результаты и обсуждение. По состоянию на 30 июля 2021 года в регистр было включено 666 больных: 52% мужчины, медиана возраста [диапазон]: 56 [18–90] лет; гемобластозы — 93%, среди них в индукции/ ремиссии/ рецидиве или рефрактерном течении/ нет данных, n (%) — 237 (35%)/231 (35%)/152 (23%)/46 (7%) пациентов. Сопутствующие заболевания зарегистрированы у 385 (58%) пациентов. При медиане наблюдения 7,5 (1–19) месяца 618 пациентов были включены в оценку общей выживаемости. 30-дневная смертность от всех причин составила 18%. При этом смерть от осложнений COVID-19 наступила у 87% больных, остальные умерли

из-за прогрессии основного заболевания. Подгрупповой анализ выявил, что наиболее высокая смертность наблюдалась у пациентов с острыми лейкозами (26%), в частности ОМЛ — 33%, ХЛЛ — 28%, ХМПЗ — 23%, МДС — 22%. У пациентов после аллогенной трансплантации костного мозга (ТКМ) в течение 12 мес. до постановки диагноза COVID-19 30-дневная смертность от всех причин составила 22% (n=21), после аутологичной ТКМ — 12% (n=25). Треть пациентов имели тяжелое течение COVID-19, осложнения COVID-19 выявлены у 458 (70%) больных. Лечение основного заболевания было изменено, прервано или прекращено у 395 (60%) пациентов с медианой в 4 недели. На 30-й день от момента постановки диагноза COVID-19 частота рецидивов/прогрессии основного заболевания составила 24 (5%)/40 (8%). При более длительном наблюдении, до 180 дней, рецидив/прогрессия гематологического заболевания наблюдались еще у 11/18 пациентов. При однофакторном анализе возраст >60 лет МТА, трансфузионная зависимость, сахарный диабет, перевод в ОРИТ в сочетании с ИВЛ были связаны с более высокими рисками смерти ($p < 0,05$). Однако перевод в ОРИТ в сочетании с ИВЛ нельзя трактовать как отсутствие необходимости проводить полный объем терапии гематологическим пациентам, а лишь демонстрирует крайне тяжелое течение инфекции у этой группы пациентов.

Заключение. Пациенты с гематологическими заболеваниями и COVID-19 имеют более высокую смертность, на порядок превышающую таковую в общей популяции больных, инфицированных SARS-CoV-2, преимущественно из-за осложнений COVID-19. Отдаленные результаты на текущий момент не выявили повышения частоты рецидивов или прогрессирования основного заболевания. Сбор данных в последних точках наблюдения продолжается.

Гаврилина О. А.[1], Исинова Г. А.[1], Котова Е. С.[1], Троицкая В. В.[1], Гальцева И. В.[1], Обухова Т. Н.[1], Кузьмина Л. А.[1], Гришунина М. Е.[2], Самойлова О. С.[2], Лапин В. А.[3], Бондаренко С. Н.[4], Фокина Е. С.[5], Константинова Т. С.[6], Свешникова Ю. В.[6], Зинина Е. Е.[7], Антипова А. С.[8], Баранова О. Ю.[8], Капланов К. Д.[9], Борисенкова Е. А.[10], Чабаева Ю. А.[1], Куликов С. М.[1], Паровичникова Е. Н.[1]

АУТОЛОГИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ НЕ УЛУЧШАЕТ ПРОГНОЗ У БОЛЬНЫХ С Т-КЛЕТОЧНЫМИ ОСТРЫМИ ЛИМФОБЛАСТНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ (ОЛЛ)/ЛИМФОМАМИ (ЛБЛ) ПО ДАННЫМ МНОГОЦЕНТРОВОГО ПРОСПЕКТИВНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ «ОЛЛ-2016»

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», [3]ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», [4]НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, [5]Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России, [6]ГАУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», [7]БУ «Сургутская окружная клиническая больница», [8]НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, [9]ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», [10]Калужская областная клиническая больница

Введение. В 2015 году были представлены данные многоцентрового проспективного исследования ОЛЛ-2009. Результаты исследования показали, что 5-летняя общая выживаемость (ОВ) при Т-ОЛЛ/ЛБЛ составила 61%, а 5-летняя безрецидивная (БРВ) — 68%. При однофакторном и многофакторном анализе не было показано прогностическое значение возраста пациентов, исходного лейкоцитоза, иммуноварианта, времени достижения полной ремиссии. Единственным выявленным фактором, который достоверно улучшил долгосрочные показатели выживаемости пациентов, был факт выполнения ауто-ТГСК после консолидации ремиссии. Но при анализе характеристик пациентов были выявлены такие достоверные различия в сравниваемых группах, как возраст и центр проведения ауто-ТГСК, что не могло исключить фактора селекции пациентов. В 2016 г. начато рандомизированное многоцентровое проспективное исследование «ОЛЛ-2016».

Цель работы. Определить влияние выполнения ауто-ТГСК, как высокодозного этапа консолидации, на долгосрочные результаты лечения больных Т-ОЛЛ/ЛБЛ в рамках проспективного многоцентрового рандомизированного исследования «ОЛЛ-2016».

Материалы и методы. С декабря 2016 г. по май 2021 г. в исследование «ОЛЛ-2016» включено 219 пациентов с Ph-негативным ОЛЛ, из них 96(42%) с Т-ОЛЛ/ЛБЛ. Клинико-демографические характеристики пациентов: медиана возраста 31 год (18–54 года), м/ж 71/25 (74%/26%), нейролейкемия у 11 из 85 (13%) пациентов, экстрамедуллярные очаги поражения у 59 из 83 (71%) пациентов (из них лимфобластная лимфома у 19 пациентов). При достижении ремиссии все пациенты с Т-ОЛЛ/ЛБЛ были рандомизированы электронной базой: 38 пациентов — на ветвь ауто-ТГСК, 37 — на ветвь ХТ. Статистическая обработка данных проводилась с помощью SAS.

Результаты и обсуждение. Ранняя летальность на терапии составила 5% (5 из 95 пациентов). Частота достижения клинико-гематологической ремиссии в течение первых 70 дней протокола лечения составила 89% (85 из 95 пациентов). Первично-рефрактерное течение заболевания констатировано у 5 из 95 пациентов (5%). Трехлетняя ОВ и БРВ составили 61 и 75% соответственно. Достоверных различий в долгосрочных результатах при сравнении Т-ОЛЛ и Т-ЛБЛ не получено: 3-летняя ОВ составила 58% против 73% (p=0,34), 3-летняя БРВ — 73% против 84% (p=0,66). При анализе основных характеристик пациентов, рандомизированных на ветвь ауто-ТГСК и ХТ, достоверных различий по полу, возрасту, иммуноварианту, нейролейкемии, исходному количеству лейкоцитов, тромбоцитов, бластных клеток в крови и костном мозге, концентрации гемоглобина не получено ($p>0,05$). Достоверных различий долгосрочных результатов терапии пациентов в группах ауто-ТГСК и ХТ не выявлено: 3-летняя ОВ составила 66% против 77% (p=0,2), 3-летняя БРВ — 70% против 79% (p=0,31).

Заключение. Выполнение ауто-ТГСК в виде позднего высокодозного этапа консолидации ремиссии у пациентов с Т-ОЛЛ/ЛБЛ не улучшает показатели как общей, так и безрецидивной выживаемости в рамках рандомизированного проспективного исследования.

Гаджиева Э. П.[1], Челышева Е. Ю.[2], Никитин А. Г.[3], Шухов О. А.[2], Туркина А. Г.[2], Куцев С. И.[1]

ПОИСК МАРКЕРОВ НЕУДАЧИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ ПРИ ПОМОЩИ МАССОВОГО ПАРАЛЛЕЛЬНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ

[1]ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», [2]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [3]ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России

Введение. Разработка таргетных препаратов ИТК позволила значительно улучшить эффективность терапии ХМЛ. Несмотря на впечатляющие успехи лечения ХМЛ, по данным разных авторов, 5–25% пациентов резистентны к проводимой терапии. Геномные исследования могут заложить основу для улучшения диагностики риска неудачи терапии и для более точного раннего выявления устойчивости к ИТК.

Цель работы. Перед нами стоит цель в определении прогностических факторов неудачи терапии на этапе диагностики заболевания.

Материалы и методы. В исследование было включено 60 пациентов с впервые выявленным ХМЛ. Диагноз был подтвержден цитогенетическими и молекулярно-генетическими методами. Минимальный срок наблюдения 12 месяцев. Эффективность терапии оценивали каждые 3 месяца согласно критериям ELN2013. Спустя 12 месяцев терапии пациенты были разделены на 3 группы: группа оптимального ответа, в которую вошли 33 пациента; группа предупреждения — 15 пациентов; группа резистентных к терапии — 12 пациентов. Периферическую кровь забирали в пробирки с ЭДТА

в момент установления диагноза до начала терапии ИТК. В качестве контрольной ткани было произведено взятие буккального эпителия. ДНК выделяли с использованием набора Quick-gDNATM Blood Mini Prep (Zymo Research) согласно протоколу производителя. Приготовление библиотек проводилось с использованием набора TruSeq® DNA Library Kit, (Illumina). Секвенирование экзома проводилось на платформе Illumina NextSeq® 550 Sequencing System, с использованием NextSeq® 500/550 High Output Kit v2 (75 cycles) (Illumina). Пробоподготовка и последующее секвенирование проводились по стандартному протоколу. Биоинформатический анализ проводили с использованием алгоритма BWA-MEM, FastQC, BAMQC и NGSrich, GATK.

Результаты и обсуждение. В группе пациентов, резистентных к терапии, нами было обнаружено 5 вариантов у 4 человек в 2 генах: ASXL1 и DNMT3A. Варианты в данных генах встречаются при различных онкогематологических заболеваниях, в том числе при МДС и ОМЛ. У трех пациентов встретилось 2 разных варианта в 12-м экзоне гена ASXL1, приводящие к потере функций, у одного пациента встретился миссенс-вариант в 4-м экзоне гена ASXL1. Один пациент кроме варианта в 12-м экзоне гена ASXL1 имел также вариант с потерей функции в 22-м экзоне гена DNMT3A. Все пациенты имели смену нескольких линий терапии. Мы провалидировали найденные варианты секвенированием по Сенгеру в образцах крови. Также нами была проведена валидация в образцах букального эпителия для двух пациентов, для двух других пациентов материал был недоступен. По результатам валидации миссенс-вариант в 4-м экзоне гена ASXL1является герминальным, тогда как вариант в 12-м экзоне — соматическим.

Заключение. На основании проведенной работы можно предположить, что выявленные варианты генов ASXL1 и DNMT3A могут быть ассоциированы с резистентностью к терапии ИТК и являться прогностическими маркерами эффективности терапии ИТК на этапе диагностики заболевания. При помощи геномных исследований мы можем обнаружить молекулярно-генетические маркеры эффективности терапии, что, в свою очередь, позволит обеспечить персонализированный подход к назначению таргетной терапии ХМЛ.

Гиршова Л. Л.[1], Будаева И. Г.[1], Шатилова А. А.[2], Моторин Д. В.[1], Миролюбова Ю. В.[1], Богданов К. В.[1], Писоцкая О. С.[1], Никулина Т. С.[1], Горюнова Е. Н.[1], Петров А. В.[1], Вабищевич Р. И.[1], Иванов В. В.[1], Осипов Ю. С.[1], Роговая Ю. Д.[2], Алексеева Ю. А.[1], Зарицкий А. Ю.[1]

ТЕРАПИЯ ОМЛ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ВЫРАЖЕННОЙ КОМОРБИДНОСТЬЮ: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО РЕЖИМА «ВЕНЕТОКЛАКС И АЗАЦИТИДИН». ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

[1]ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, [2]НЦМУ «Центр персонализированной медицины»

Введение. До недавнего времени варианты терапии пожилых пациентов с ОМЛ ограничивались протоколами стандартной интенсивности (ИХТ), неинтенсивными режимами, включающими низкие дозы цитозара (НДЦ) и гипометилирующие препараты (ГМА) в монорежиме для пациентов, которым не показана интенсивная индукционная химиотерапия в связи с наличием сопутствующих заболеваний или в связи с пожилым возрастом, и симптоматическую терапию. Появление новых таргетных препаратов расширило терапевтические возможности для данной группы пациентов. В настоящее время в клинической практике все более широко используется режим комбинированной терапии ГМА или НДЦ с ингибитором BCL-2 Венетоклаксом для терапии пожилых пациентов с впервые диагностированным ОМЛ.

Цель работы. Определить, обладает ли режим терапии «Венетоклакс + Азацитидин» эффективностью, сопоставимой с режимами стандартной интенсивности, и таким же профилем безопасности, как неинтенсивные варианты терапии.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ были включены 46 пациентов с впервые выявленным ОМЛ с медианой возраста 66 лет (60–85). Согласно классификации ELN, 15% были отнесены в благоприятную, 55% — в промежуточную и 30% в неблагоприятную группы риска (табл. 1). 17 пациентов были отобраны для проведения интенсивной химиотерапии в режиме «7+3» (n=17). Монотерапия азацитидином или низкими дозами цитозара была проведена 11 пациентам. Комбинация «Вайдаза + венетоклакс» использовалась у 13 пациентов. Пяти пациенам проводилась паллиативная терапия. 37,5% пациентов имели в анамнезе МДС/МПЗ (17,6% ИХТ, 50% АЗА/МДЦ, 53% ВЕН+АЗА, p > 0,05) (табл. 2).

Таблица 1

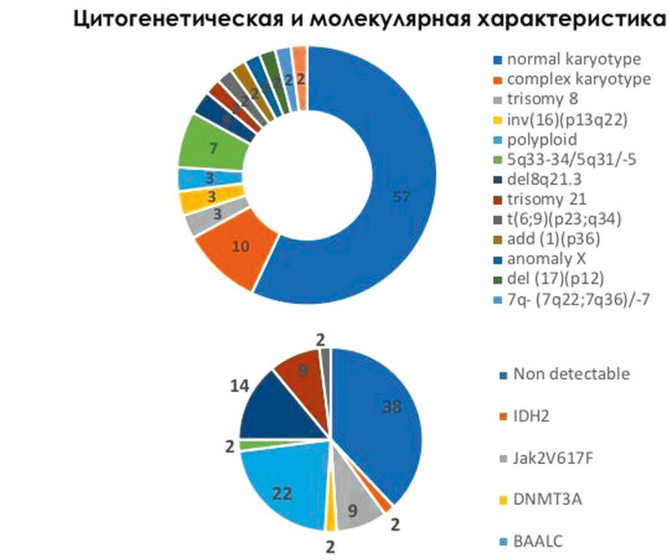
Характеристика группы	
Всего	46 пациентов
Медиана возраста	66 лет (60–85)
Группа риска ELN 2017	
низкая	8 (17,4%)
промежуточная	26 (56,5%)
высокая	12 (26,1%)
De novo ОМЛ	29 (63,1%)
Трансформация из МДС/ХМПЗ	17 (36,9%)

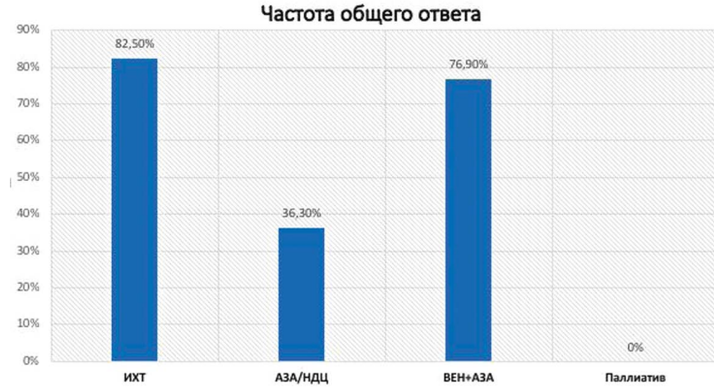
Таблица 2

Терапия	N (%)	Режимы
Интенсивные режимы	17 (37%)	Индукция «7+3» Консолидация СрВДЦ
Неинтенсивные режимы	24 (52%)	МДЦ – 2 АЗА – 9 АЗА/МДЦ + Венетоклакс – 13
Паллиативная терапия	5 (11%)	Гидроксикарбамид 6-Меркаптопурин Трансфузии
Аллогенная ТКМ	5	В 1 ПР – 3 Во 2 ПР – 2

Таблица 3

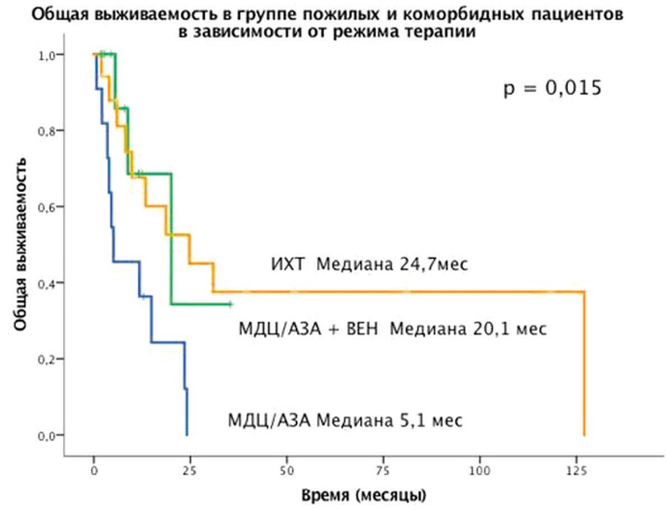
Время до ответа	ИХТ	ГМА/НДЦ	ВЕН+АЗА	p
Месяц (медиана до (ПР или ПРн)	1,0	2,9	1,2	0,002





Результаты и обсуждение. Частота достижения общего ответа (ПР+ПРн) была выше в группе пациентов, которым были проведены режимы ИХТ и «ВЕН+АЗА», чем в группе монотерапии АЗА/НДЦ (82,5% против 76,9% против 36,3%; p=0,014). Среднее время до достижения первого ответа составляло 1,0 месяца (диапазон: 0,8–2,0) в группе ИХТ, 1,2 месяца (диапазон: 0,9–4,1) в группе «Вайдаза + венетоклакс» и 2,9 месяца в группе АЗА/НДЦ (диапазон: 1,0–6,2, p=0,002) (табл. 3). Среди пациентов в группах среднего и высокого риска показатели ответа были также значительно выше в группах ИХТ и «Вайдаза + Венетоклакс» (78,8% против 90% против 22,2%; p=0,003). При медиане наблюдения 12 месяцев медиана ОВ составила 24,7 месяца в группе ИХТ, 20,1 месяца в группе получившей терапию «Вайдаза + Венетоклакс» и 4,5 месяца в группе АЗА/МДЦ (HR: 0,51; 95% ДИ: 0,31–0,86; p=0,012). Наиболее часто встречающимися проявлениями негематологической токсичности в группах ИХТ и «Вайдаза + Венетоклакс» были инфекции: фебрильная нейтропения (94,1% против 57,1%; p <0,05); сепсис (41,2% против 7,1%; p <0,05) и пневмония (13% против 16%; p> 0,05).

Заключение. Эффективность (ЧОО и ОВ) комбинированного режима «Вайдаза + Венетоклакс» в группе пожилых и коморбидных пациентов была выше, чем в группе получавших ГМА и МДЦ в монорежиме, и сопоставима с эффективностью режимов ИХТ в группе пожилых пациентов с низкой коморбидностью. При этом частота инфекционных осложнений была выше в группе ИХТ, чем в группе с неинтенсивными режимами терапии.



Головкина Л. Л., Каландаров Р. С., Стремоухова А. Г., Пушкина Т. Д., Хасигова Б. Б., Кузьмина Л. А., Васильева В. А., Паровичникова Е. Н.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕТОДЫ В ИДЕНТИФИКАЦИИ ИСТИННОЙ ГРУППОВОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ БОЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ ПЕРЕД АЛЛОМИЕЛОТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ И ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) требуют учета несовместимости донора и реципиента по антигенам эритроцитов для прогноза иммунологических осложнений. Гемотрансфузии (ГТ) вызывают у больных посттрансфузионный химеризм (ПТХ). Необходимо генотипирование для установления истинной группы крови у больных после ГТ и у больных и доноров с ослабленной экспрессией антигенов (ОЭА).

Цель работы. Установить истинную группу крови у больных после ГТ и с ОЭА, уточнить группу крови доноров с ОЭА.

Материалы и методы. Группу крови по системам АВО, Резус, MNS, Kell 15 доноров ГСК и 98 больных до трансплантации ГСК определяли агглютинацией на плоскости с Цоликлонами (ЦК) данных специфичностей и гелевым методом с картами DiaClon ABO/D + Reverse Grouping и «DiaClon Rh-subgroups+K». Химеризм определяли

Таблица. Посттрансфузионный химеризм и результаты генотипирования по системам АВО, Резус и MNS у больных перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

Исследуемая система и число обследованных	Результаты серологических методов исследования					Причины исследования	Генотипы
АВО (32 человека)	процент агглютинированных эритроцитов с моноклональными антителами						
	a-A	a-A_1	a-Aсл	a-B			
	Отр.	Отр.	Отр.	5		Химера B	*O1O1*
	90–100	0–80	90–100	Отр.		Химера A	*O1A2; A2A2*
	80–100	50–97	80–100	Отр.		Химера A	*O1A1; A1A1; A1A2*
	Отр.	Отр.	Отр.	98		Химера B	*O1B1*
	80	Отр.	80–95	100		Химера A	*A2B1*
	100	30–98	100	100		Химера A	*A1B1*
Резус (21 человек)	процент агглютинированных эритроцитов с моноклональными антителами						
	a-D	a-C	a-c	a-E	a-e		
	20–90	-	-	-	-	Химера D	*RHD*
	-	50–100	20–95	10–60	80–100	Химеры C, c, E, e	*RHCE*CCee*
	-	50–100	95–100	0–50	100	Химеры C, c, E	*RHCE*Ccee*
	-	80–99 в 1 случае a-C^w 80	100	98–100	100	Химеры C, C^w, E	*RHCE*CcEe*
	-	90	100	95	100	Химеры C, E	*RHCE*C^wCEe*
	-	100 Анти-Cw 100	20	0	100	Химера c	*RHCE*C^wCee*
	-	100 Анти-C^w 95	100	0	100	Химера C^w	*RHCE*C^wc ee*
	-	0	100	100	50–90	Химера e	*RHCE*ccEe*
	-	30	100	Отр.	100	Химера C	*RHCE*ccee*
MNS (20 человек)	процент агглютинированных эритроцитов с моноклональными антителами						
	a-M		a-N				
	90–100		5–95			Химеры M, N	*MM*
	50–90		50–100			Химеры M, N	*NN*
	100		30–99			Химера N	*MN*
Уточнение генотипа (14 больных и 15 доноров)						Ослабление экспрессии антигенов систем АВО и Резус	Подтверждены генотипы *O1A2, B1B1, RHD weak type 1, RHD weak type 2, RHD weak type 3, RHCE*C^v*

по количеству агглютинированных эритроцитов (АЭ) соответствующими ЦК. Генотипирование проводили ПЦР с праймерами для выявления генов систем ABO, Резус, Kell, MNS по методике производителя.

Результаты и обсуждение. В 2018–2020 гг. в НМИЦ гематологии проведено 270 трансплантаций ГСК. У 129 пар донор — реципиент (47,78%) была одинаковая группа крови ABO, у 141 пары (52,22%) — несовместимость. Проблемы оценки серологических результатов были у 98 больных (36,3%): 79 больных с ПТХ и 19 больных с ОЭА. Генотипирование провели 49 больным с ПТХ, уточнение генотипа при ОЭА — 14 больным. Типирование по ABO провели 32 больным: 25 с ПТХ с АЭ ЦК 5–98% и 7 с ОЭА А (6 человек) и В (1 человек). У больных с АЭ 50–80% с ЦК a-A1 был генотип ABO*O1A2 (группа А2). У больной с 50% АЭ с a-A1 — ABO*O1A1 (группа А1). У пациента с 50% АЭ с a-A и a-B — ABO*B1B1 (табл.). По Резус — 21 больному. Найдены гены RHCE*C у лиц с АЭ ЦК a-C 20–95%, RHCE*c — с АЭ a-c 40–90%, RHD*D — с АЭ a-D 20–90%, RHCE*E — с АЭ a-E 30–90%, RHCE*e — с АЭ a-e 95%. По MNS — 20 больным. У больных с АЭ ЦК a-M в 50–90% и a-N 50–80% был генотип NN. У больных с 90–100% АЭ a-M и 50–80% АЭ a-N — MM. Со 100% АЭ a-M и 50–80% АЭ a-N — MN. Со 100% АЭ a-M и 70–80% АЭ a-N — MM. По Kell — 4 больным. Пациент с 50% АЭ ЦК a-K и a-k оказался гомозиготным по гену KEL*01.01. У 3 больных с 80–97% АЭ a-K найдены гены KEL*01.01 и KEL*02. Уточнение генотипа провели 15 донорам. Причины: отсутствовали сведения о группе крови при поступлении криоконсервированных ГСК из-за лизиса эритроцитов (4); уточнение генотипа для выявления информативных маркеров мониторинга приживления ГСК (1); ОЭА (у 10 доноров и 14 больных подтверждены гены O1A2, B1B1, RHD weak type 1, RHD weak type 2, RHD weak type 3, RHCE*Cw).

Заключение. Отмечено преобладание трансплантаций ГСК, несовместимых по ABO. Проблемы с определением группы крови возникали у больных перед трансплантацией ГСК из-за ПТХ и ОЭА (36,3%). Уточнение генотипа доноров ГСК связано с ОЭА и поступлением криоконсервированных клеток. Процент АЭ не может быть надежным критерием установления истинного фенотипа пациента. Обнаружение смешанного химеризма при определении группы крови серологическими методами является показанием к генотипированию.

Гончарова М. И., Зеркаленкова Е. А., Солдаткина О. И., Дёмина И. А., Казакова А. Н., Попов А. М.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ВП-ОЛЛ У ДЕТЕЙ С ПОВЕРХНОСТНОЙ ЭКСПРЕССИЕЙ TSLPR

ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Ген CRLF2 расположен в псевдоаутосомном регионе в локусах Xp22.3/Yp11.3 и кодирует подобный цитокиновым рецепторам фактор 2. Совместно с рецептором интерлейкина-7 (IL7R) CRLF2 формирует гетеродимерный рецептор тимического стромального лимфопоэтина (TSLPR). В результате хромосомных перестроек ген CRLF2 переносится либо в локус генов тяжелых цепей иммуноглобулинов с формированием химерного гена IGH::CRLF2, либо под промотор P2RY8 с формированием химерного гена P2RY8::CRLF2 в результате фокальной делеции. Считается, что оба вида хромосомных перестроек приводят к гиперэкспрессии белка CRLF2 на поверхности лимфобластов.

Цель работы. Охарактеризовать молекулярно-генетический профиль ВП-ОЛЛ у детей с поверхностной экспрессией TSLPR.

Материалы и методы. Поверхностную экспрессию определяли методом проточной цитометрии с помощью антител Anti-Hu TSLP Receptor (Thermo Fisher Scientific, Pittsburgh, PA, US) на проточном цитометре FACSCanto II (BD Biosciences, San Jose, CA, US). Была выделена когорта 36 детей с первично выявленным ВП-ОЛЛ с поверхностной экспрессией белка TSLPR. В нее включили детей в возрасте от 1 года до 17 лет (медиана 5,5 года), 14 мальчиков и 22 девочки. У всех пациентов был диагностирован B2-ОЛЛ. Всем пациентам было проведено стандартное кариотипирование методом G-banding и исследование методом FISH для определения значимых хромосомных перестроек. Перестройку гена CRLF2 определяли методом FISH с пробами CRFL2 Breakapart (Cytocell, Cambridge, UK) и XL CRLF2 Breakapart (Metasystems, Altlussheim, Germany). Природу гена-партнера CRLF2 уточняли методом FISH с пробами IGH breakapart (Leica, Amsterdam, Netherlands) и P2RY8 Deletion (Cytocell, Cambridge, UK). Пациентам без перестройки гена CRLF2 было выполнено секвенирование полного транскриптома с подготовкой библиотек NEBNext Ultra II Directional (NEB, Ipswich, MA, USA) на платформе NextSeq (Illumina, CA, USA).

Результаты и обсуждение. Из 36 проанализированных пациентов с поверхностной экспрессией белка TSLPR у 34 пациентов была выявлена перестройка гена CRLF2. Среди этой группы пациентов были выявлены следующие варианты хромосомных аберраций: у 25 пациентов был обнаружен химерный ген P2RY8::CRLF2, у 7 пациентов — IGH::CRLF2, у 2 пациентов — перестройки CRLF2 с неизвестным геном. У 2 пациентов перестройка CRLF2 сочеталась с внутрихромосомной амплификацией гена RUNX1 и прилежащих регионов хромосомы 21 (iamp21), у одного — с парциальной делецией IGH, у одного — с дицентриком dic(9;20), у одного — с субклональной перестройкой гена ETV6. У 2 пациентов из когорты ген CRLF2 не был перестроен по данным FISH. У этих пациентов были выявлены гиперплоидные клоны с трисомией X. По данным исследования полного транскриптома, эти пациенты не экспрессировали никаких CRLF2-химерных транскриптов. Также они не имели патогенных мутаций в генах CRLF2, JAK1, JAK2 и IL7R, для которых в литературе ранее была показана высокая частота при ОЛЛ с дерегуляцией CRLF2.

Заключение. Таким образом, поверхностная экспрессия белка TSLPR не является абсолютным предиктором перестроек гена CRLF2. Механизм аберрантной экспрессии TSLPR при отсутствии перестроек гена CRLF2 является предметом дальнейшего изучения.

Грицаев С. В.[1], Жук А. С.[2], Кострома И. И.[1], Аксенова А. Ю.[3], Лада А. Г.[4], Зотова И. В.[3], Качкин Д. В.[3], Гарифуллин А. Д.[5], Волошин С. В.[6], Степченкова Е. И.[3], Павлов Ю. И.[7]

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ КЛЕТОК МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

[1]Республиканский центр трансплантации костного мозга, ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России», г. Санкт-Петербург, [2]Национальный исследовательский университет ИТМО, [3]Санкт-Петербургский государственный университет, [4]Университет Калифорнии в Дэвисе (University of California, Davis), [5]Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России, [6]ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России» и ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, [7]Медицинский центр университета штата Небраска

Введение. Множественная миелома (ММ) — второе по уровню заболеваемости онкогематологическое заболевание, характеризующееся гиперпролиферацией плазматических клеток в костном мозге (КМ). Встречается преимущественно у лиц старшего возраста. Причины развития ММ не ясны. Предполагается генетическая предрасположенность, возможны эндогенные или внешние генотоксические воздействия. Окончательно не изучены и молекулярные механизмы лекарственной резистентности и прогрессирования болезни.

Цель работы. С применением NGS изучить динамику генетических изменений, ассоциированных с развитием и прогрессированием ММ.

Материалы и методы. Для секвенирования расширенного экзома опухолевых клеток на разных стадиях болезни использовали ДНК плазматических CD138+ клеток КМ, полученных в дебюте заболевания, через 100 дней после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (АутоТГСК) и еще через 6 месяцев после АутоТГСК. В качестве контроля использовали ДНК лимфоцитов периферической крови. Длина коротких парных прочтений составляла 2*110 п.о. со средним покрытием 100. Для коротких прочтений проводили оценку качества. Выравнивания и генотипирование для наследуемых и соматических мутаций производили с использованием подхода, рекомендованного GATK Best Practices Workflows. Анализ мутационных подписей осуществляли с использованием SigProfiler.

Результаты и обсуждение. Были выявлены наследуемые мутации и варианты, связанные с чувствительностью к противоопухолевым препаратам. При анализе соматических мутаций были выявлены мутации в генах, ассоциированных с развитием ММ. Анализ мутационных подписей показал наличие подписей, которые характерны для ММ, а также изменение соотношения подписей по мере развития болезни. Дебют заболевания характеризуется большим числом генетических изменений, чем последующие фазы болезни.

Заключение. Исследование генома клеток опухоли в разных временных точках позволило провести анализ генетических изменений, возникающих у пациентов с ММ при лечении различными препаратами. Выявление наследственных и соматических генетических вариаций, характерных для ММ, необходимо для совершенствования методов ранней диагностики, прогнозирования течения и разработки схем лечения заболевания, учитывающих генетические особенности развития болезни.

Работа поддержана грантом РНФ № 20-15-00081. Работа Жук А.С. выполнена при государственной финансовой поддержке ведущих университетов Российской Федерации в рамках программы ITMO Fellowship and Professorship Program.

Гурьянова М. А.[1], Шухов О. А.[1], Челышева Е. Ю.[1], Петрова А. Н.[1], Быкова А. В.[1], Немченко И. С.[1], Гаврилова Л. В.[2], Абдуллаев А. О.[1], Степанова Е. А.[1], Судариков А. Б.[1], Цыба Н. Н.[1], Куликов С. М.[1], Кохно А. В.[1], Туркина А. Г.[1]

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ С ГЛУБОКИМ МОЛЕКУЛЯРНЫМ ОТВЕТОМ НА ТЕРАПИИ СНИЖЕННЫМИ ДОЗАМИ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ОТМЕНОЙ ЛЕЧЕНИЯ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ГБУЗ «Республиканская клиническая больница № 4», г. Саранск

Введение. По данным некоторых зарубежных исследований, наблюдение больных хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) на терапии сниженными дозами ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) перед отменой терапии позволяет улучшить показатель выживаемости без потери большого молекулярного ответа (БМО) (BCR-ABL>0,1%) при наблюдении в ремиссии без лечения (РБЛ).

Цель работы. Оценить предварительные результаты выживаемости без потери БМО у больных ХМЛ в РБЛ с предшествующим наблюдением на терапии сниженными дозами ИТК (Clinicaltrials.gov NCT 04578847).

Материалы и методы. Исследование состоит из двух последовательных фаз: 1) наблюдение на сниженных дозах ИТК≥12 месяцев (мес.); 2) наблюдение в РБЛ. Снижение дозы ИТК выполнялось в 2 этапа (табл. 1). Пациентов включали в исследование на любом этапе редукции доз ИТК при условии соответствия критериям включения. Критерии включения для 1-го этапа исследования: взрослые больные ХМЛ в хронической фазе, срок терапии ИТК≥3 лет, длительность БМО≥2 лет и глубокого МО≥1 года (BCR-ABL ≤0,01%). В фазу РБЛ включали пациентов с длительностью глубокого МО≥2 лет. В случае потери БМО доза ИТК повышалась на +1 уровень от той, на которой развился молекулярный рецидив.

Результаты и обсуждение. С декабря 2019 г. по ноябрь 2021 г. в исследование включено 100 больных: женщины 60%; медиана (Me) возраста на момент установления диагноза и Me возраста при включении в исследование составили 46 лет (11–71 год) и 51 год (23–74 года) соответственно; группа риска ELTS 63%:16%:1% для низкого, промежуточного и высокого риска, соответственно. У 20% пациентов данных по группе риска нет. У 29 пациентов в анамнезе уже была попытка отмены терапии ИТК. Me срока терапии ИТК, длительности БМО и глубокого МО на момент включения в исследование составила 7 лет (3–19,7 года), 3,3 года (2–12,6 года) и 2,5 года (1,2–10,5 года) соответственно. Терапия ИТК, дозы препаратов и количество больных на терапии каждой из доз препарата на момент включения в исследование представлены в таблице 1. Причинами перевода на ИТК 2-го поколения были: неудача терапии (n=9), лекарственная токсичность (n=21), другие причины (n=1). Первый этап редукции доз ИТК завершили 59 пациентов: потеря глубокого МО была отмечена у 4 больных; потери БМО не было. Второй этап редукции доз ИТК завершили 53 пациента: потеря БМО была у 2 пациентов, потеря глубокого МО — у 9 больных. В фазу РБЛ включено 46 пациентов, из них у 15 (32,6%) в анамнезе уже была как минимум одна попытка отмены лечения. Me наблюдения после отмены лечения составила 8 мес. (1–21 мес.). Выживаемость без потери БМО через 12 мес. во всей группе составила 60% (рис. 1). Выживаемость без потери БМО для пациентов с первой попыткой отмены терапии и для пациентов с повторной отменой лечения составила 66% и 46% соответственно (рис. 2).

Заключение. Терапия сниженными дозами ИТК у больных ХМЛ с глубоким МО≥1 года является безопасной опцией лечения при условии регулярного молекулярного мониторинга. Обнадеживающим является показатель выживаемости без потери БМО в РБЛ у больных с первой попыткой отмены терапии — 66%. Наблюдение пациентов в исследовании продолжается.

Препарат	Фаза редукции доз				Фаза РБЛ	
	1 этап		2 этап			
	Изначальная доза ИТК (мг) n=75	Сниженная доза 1 этапа редукции доз ИТК (мг)	Изначальная доза ИТК (мг) n=16	Сниженная доза 2 этапа редукции доз ИТК (мг)	Изначальная доза ИТК (мг) n=9	Отмена терапии
Иматиниб (n=67)	600-400 *(n=60)*	300	300 *(n=3)*	200	200 *(n=4)*	
Нилотиниб (n=22)	800-600 *(n=10)*	400	400 *(n=9)*	200	200 *(n=3)*	
Дазатиниб (n=6)	100-70 *(n=4)*	50	50 *(n=2)*	25	25 *(n=0)*	
Бозутиниб (n=5)	500 *(n=1)*	300	300 *(n=2)*	200	200 *(n=2)*	

Табл.1 Дозы ингибиторов тирозинкиназ у больных хроническим миелолейкозом в фазе редукции доз

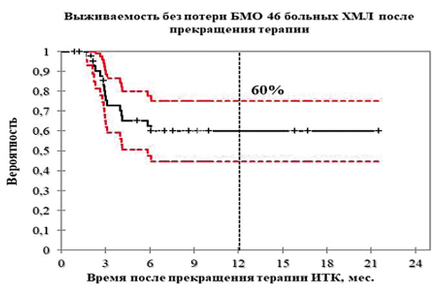


Рис. 1. Выживаемость без потери БМО после прекращения терапии ИТК

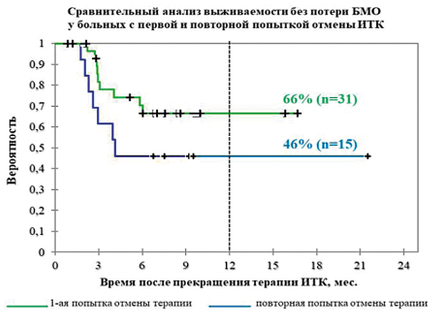


Рис. 2. Выживаемость без потери БМО у пациентов с первой и повторной попыткой отмены ИТК

Данилова В. А.[1], Куликов А. В.[2]

ОСОБЕННОСТИ «ПРОТОКОЛА МАССИВНОЙ ТРАНСФУЗИИ» В АКУШЕРСТВЕ

[1]ГБУЗ СО «Областная станция переливания крови», г. Екатеринбург, [2]ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Областной перинатальный центр, г. Екатеринбург

Введение. Массивная кровопотеря в акушерстве является ведущей причиной материнской смертности в Российской Федерации и во всем мире (до 23–25%). Убедительно доказав свою эффективность при боевой и гражданской травме, где до 30% летальных исходов связаны с массивной кровопотерей, «протокол массивной трансфузии» начал распространяться на другие области: хирургию, педиатрию и акушерство, причем активация «протокола массивной трансфузии» происходит чаще у нетравматологических пациентов (в 58% у взрослых и в 65% у детей). Общепринятое для травмы соотношение «плазма: эритроциты» «1:1» при массивной кровопотере в акушерстве (выше 1500 мл) продолжает обсуждаться в литературе в связи с риском избыточного введения компонентов крови, что и определяет актуальность данного исследования.

Цель работы. Оценка трансфузионной терапии при массивной кровопотере в акушерстве.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование трансфузии компонентов крови (эритроциты, свежезамороженная плазма (СЗП), криопреципитат, тромбоциты) у пациенток с массивной кровопотерей в Областном перинатальном центре (ОПЦ) г. Екатеринбурга за 2019 г. методом сплошной выборки. Количество пациенток 42, средний возраст пациенток: 31,1±0,96 года. Критерий включения: Послеродовое кровотечение (По МКБ X: O72) объемом более 1500 мл. Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи пакета программ «Statistica v.10» (описательная статистика).

Результаты и обсуждение. В ОПЦ г. Екатеринбурга за последние 5 лет в среднем проходят 48,2±3,2 пациентки с массивной кровопотерей (более 1500 мл). Трансфузия компонентов крови наряду с хирургическим лечением и контролем за реанимацией занимает ведущее место в интенсивной терапии массивной кровопотери и обеспечивает положительный результат. При оценке трансфузионной терапии в исследуемой группе пациенток нами установлено, что средний объем кровопотери составил 2338,01 (ДИ ±95%: 2003,7, 2672,4), который с успехом компенсировался инфузионно-трансфузионной терапией в объеме 3220,6 мл (ДИ ±95%: 2718,1, 3723,1) (табл.). Помимо аллогенных эритроцитов проводилась аппаратная реинфузия эритроцитов у 26 (61,9%) пациенток. Столь активное применение аппаратной реинфузии позволило у 7 (16,6%) пациенток с массивной кровопотерей полностью избежать трансфузии аллогенных эритроцитов.

Заключение. Комплексный подход к интенсивной терапии массивной кровопотери в акушерстве с использованием современных кровесберегающих технологий («поэтапный хирургический гемостаз», аппаратная реинфузия крови, мониторинг системы гемостаза) позволил сократить трансфузию аллогенных компонентов крови, особенно СЗП, и тем самым снизить риск потенциальных трансфузионных осложнений. При реализации «протокола массивной трансфузии» в акушерстве допустимо соотношение «плазма : эритроциты» «1 : 2», как и в целом при проведении трансфузионной терапии в МО.

Таблица. Показатели объема кровопотери и трансфузии компонентов крови у пациенток с массивным послеродовым кровотечением (n=42)

Показатель	M (ДИ, ±95%)
Объем кровопотери, мл	2338,01 (2003,7, 2672,4)
Трансфузия аллогенных эритроцитов, мл	777,0 (670,5, 883,5)
Реинфузия эритроцитов, мл	373,5 (233,5, 513,3)
Трансфузия СЗП, мл	1249,8 (913,0, 1586,5)
Криопреципитат (дозы)	8,7 (6,8, 10,6)
Объем инфузионно-трансфузионной терапии, мл	3220,6 (2718,1, 3723,1)

ДИ — доверительный интервал, СЗП — свежезамороженная плазма

Двирнык В. Н., Кохно А. В., Бидерман Б. В., Судариков А. Б., Наумова И. Н., Чулкова А. А., Обухова Т. Н., Паровичникова Е. Н.

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ С ПОМОЩЬЮ ТАРГЕТНОЙ NGS-ПАНЕЛИ У БОЛЬНЫХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ БЕЗ ИЗБЫТКА БЛАСТОВ И С КОЛЬЦЕВЫМИ СИДЕРОБЛАСТАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Миелодиспластический синдром с кольцевыми сидеробластами (МДС-КС) характеризуется, согласно классификации ВОЗ 2017 года, отсутствием увеличения количества бластных клеток и наличием в костном мозге ≥15% кольцевых сидеробластов или >5% кольцевых сидеробластов при обнаружении мутаций в гене SF3B1. Частота выявления мутаций в гене SF3B1 у больных МДС-КС, по литературным данным, составляет 30–90%.

Цель работы. Изучение генетического профиля у больных МДС без избытка бластных клеток с ≥ 5% кольцевых сидеробластов в костном мозге.

Материалы и методы. В исследование включены 47 больных МДС, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2013 по 2021 год, в возрасте 27–85 лет (Me 65). Соотношение по полу: 26 м/21 ж. Критериями включения в исследование служило наличие ≥5% кольцевых сидеробластов, <5% бластных клеток в костном мозге и <1% в периферической крови, отсутствие делеции длинного плеча 5-й хромосомы. В соответствии с классификацией ВОЗ 2017 года распределение было следующим: МДС с КС >15% — 37, другие варианты МДС с КС от 5 до 14% — 10. По результатам стандартного цитогенетического исследования нормальный кариотип определен у 27 (61,4%) из 44 больных, из них при МДС-КС у 22 (62,9%), при других вариантах МДС — у 5 (55,6%). С целью изучения генетического профиля была создана кастомная панель QIAseq (Qiagen, USA) для секвенирования генов сплайсинга РНК (SF3B1, U2AF1, SRSF2, ZRSR2) и других (DNMT3A, TP53, ASXL1, RUNX1, TET2, NRAS, GATA2, EZH2). Полученные результаты анализировали при помощи открытого ПО QIAseq Targeted DNA Variant Calling (Qiagen, USA). В окончательный анализ включили только соматические мутации (исходя из значения VAF).

Результаты и обсуждение. Мутации в гене SF3B1 были обнаружены у 21 (44,7%) больного, из них в группе с КС >15% у 20 (54,1%), в группе с КС — 5–14% — у 1 (10,0%), что послужило поводом для пересмотра диагноза в пользу МДС-КС. Мутации в гене U2AF1 были выявлены у 9 (19,1%) из 47: в группе МДС-КС у 6 (16,2%) из 37 и во второй группе у 3 (30,0%) из 10. Мутации в генах SRSF2 и ZRSR были детектированы у 5 (10,6%) и у 1(2,1%) из 47 больных соответственно. Таким образом, частота обнаружения мутаций в генах сплайсинга РНК при МДС без ИБ составила 76,6% (36 из 47): при МДС с КС >15% — 83,8% (31 из 37), при МДС с КС 5–14% — 50% (5 из 10). У каждого из этих пациентов выявлялась только 1 мутация в генах сплайсинга РНК. При анализе мутаций в других генах у всех 47 больных частота их выявления была следующая: ASXL1 — у 13 (27,7%), TET2 — у 11 (23,4%), DNMT3A — у 4 (8,5%), RUNX1 — у 5 (10,6%), TP53 — у 3 (6,4%), NRAS — у 2 (4,3%), GATA2 — у 2 (4,3%), EZH2 — 0. Всего из 47 пациентов мутация в 1 гене выявлена у 14 (29,8%), в 2 — у 15 (31,9%), в 3 и более генах — у 10 (21,3%) больных.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют высокую частоту (83,0%) выявления генетических мутаций у больных МДС с кольцевыми сидеробластами более 5%, при этом мутации в генах сплайсинга РНК являются ведущими (76,6%).

Долгов О. И.[1], Роднева Ю. А.[1], Баранова И. Б.[1], Попова М. О.[1], Николаев И. Ю.[1], Пинегина О. Н.[2], Кондрашов М. А.[1], Зайцева А. Н.[1], Швецов А. Н.[1], Быкова Т. А.[1], Паина О. В.[1], Голощапов О. В.[1], Бондаренко С. Н.[1], Зубаровская Л. С.[1], Климко Н. Н.[2,3], Карпищенко С. А.[2], Кулагин А. Д.[1]

ХИРУРГИЧЕСКИЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ И ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ SARS-COV-2

[1]НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, [2]ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, [3]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Введение. Отмечается рост пациентов с инвазивными микозами (ИМ) верхних дыхательных путей. Это связано с увеличением количества пациентов с факторами риска: онкологические и гематологические заболевания, химиотерапия (ПХТ), аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), глюкокортикостероиды (ГКС), ВИЧ, сахарный диабет, длительное нахождение в ОРИТ. В настоящее время актуальность возникновения ИМ увеличилась в связи с пандемией COVID-19.

Цель работы. Изучить особенности групп риска, течения и диагностики ИМ верхних дыхательных путей, хирургическую тактику лечения у иммунокопрометированных пациентов.

Материалы и методы. В анализ включены 9 случаев ИМ: в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой 7 случаев у гематологических пациентов в период с 2018 по 2021 г., а также 2 случая в отделении оториноларингологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова в 2021 году у пациентов, перенесших COVID-19.

Результаты и обсуждение. Пациенты с ИМ имели фоновые состояния: агранулоцитоз в результате ПХТ по поводу острых лейкозов (n=4), алло-ТГСК (n=2), и лекарственный гаптеновый агранулоцитоз (n=1), а также применение ГКС для лечения COVID-19 (n=2). Пол: 3 мужчин и 6 женщин. Возраст: 1 год 8 месяцев — 80 лет, 3 детей (33,3%) и 6 взрослых (66,7%). Основными клиническими проявлениями ИМ верхних дыхательных путей были: лихорадка выше 38°С — 77,8%, нарушение носового дыхания — 100%, гиперемия и локальный отек — 77,8%, боль/давление и чувство переполнения — 77,8%, головная боль — 44,4%, птоз — 22,2%, офтальмоплегия — 11,1%. У двоих пациентов ИМ было диагностировано поражение легких — 22,2%. Диагностика ИМ включала компьютерную томографию (КТ) околоносовых пазух, эндоскопический осмотр, биопсию, прямую микроскопию, культуральное исследование биоптата. КТ-признаки ИМ: снижение пневматизации синусов — 100%, деструкция костной ткани — 77,8%. При эндоскопическом осмотре: некроз слизистой оболочки — 88,9%, разрушение костных структур — 77,8%. Диагноз ИМ был установлен с использованием микроскопии с окраской калькофлюор белым биоптата (100%). Этиология ИМ: мукормикоз (n=4), фузариоз (n=2), аспергиллез (n=2), сочетание мукормикоза и аспергиллеза (n=1). Культура возбудителя была получена у 6 пациентов: *Lichtheimia corymbifera* — 33,3% (n=2), *Fusarium oxysporum* — 16,7% (n=1), Fusarium sola*ni* — *16,7% (n=1)*, *Aspergillus fumigatus* — 16,7% (n=1), сочетание *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus* и *Rhizopus arrizus* — 16,6% (n=1). Пациенты получали системную противогрибковую терапию. Хирургическое лечение проведено у 100%, пациентам с мукормикозом и фузариозом в экстренном порядке, пациентам с аспергиллезом — на фоне восстановления кроветворения.

Заключение. Основные фоновые состояния для развития ИМ верхних дыхательных путей: агранулоцитоз, применение ГКС. Особенностью ИМ является быстрое распространение с формированием значительных поражений в виде некроза, деструкции, кровотечения, проникновения в орбиту, полость черепа. Ключевым фактором успеха является мультидисциплинарный подход, ранняя лекарственная терапия и хирургическая тактика, которая определяется конкретным возбудителем.

Донсков С. И.[1], Зубарева Л. М.[2], Михайлова Н. М.[2], Васильев Н. И.[2], Белякова В. В.[3], Майорова О. А.[3], Гусаченко Л. А.[4], Зиновьева А. В.[5]

ЧАСТОТА АЛЛОИММУНИЗАЦИИ АНТИГЕНОМ RHO(D) КАК КРИТЕРИЙ КАЧЕСТВА ГЕМОТРАНСФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ

[1]ФДПО ГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, [2]ОГБУЗ «Смоленский центр крови», [3]ГБУЗ «Центр крови им. О.К. Гаврилова Департамента здравоохранения города Москвы», [4]Казенное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Станция переливания крови», [5]БУ Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Окружная клиническая больница»

Введение. Аллоиммунизация реципиентов антигеном D системы RH, по мнению большинства трансфузиологов, не представляет собой серьезной проблемы, поскольку идентичность донора и реципиента по антигену D при переливании крови полностью предупреждает это нежелательное осложнение. Однако анализ структуры аллоиммунизации населения, в первую очередь мужчин, дает основание усомниться в достаточности этого способа обеспечения безопасности гемотрансфузионной терапии.

Цель работы. Изучить динамику частоты анти-D-антител в структуре аллоиммунизации мужчин по базам данных медицинских учреждений Москвы, Смоленска, Сургута и Ханты-Мансийска.

Материалы и методы. Устанавливали частоту анти-D-антител, выявленных у 1124 аллоиммунизированных мужчин за период 2016–2020 гг.

Результаты и обсуждение. В целом частота анти-D-антител за отмеченный 5-летний период существенно снизилась (см. табл.), что свидетельствует о значительном повышении качества гемотрансфузионного обеспечения в вышеуказанных регионах Российской Федерации. В Москве этот показатель снизился с 50,0 до 24,2% (p=0,01), в Сургуте — с 14,4 до 3,2% (p=0,02). В Ханты-Мансийске и Смоленске частота анти-D-антител снизилась несущественно — с 50,0 до 37,5% (p=0,77) и с 28,0 до 25% (p=0,92) соответственно, по-видимому, из-за малочисленности выборок. Причины столь высокой частоты анти-D-антител у мужчин не выяснены. Вряд ли эти антитела имеют спонтанное происхождение. Трансплацентарный перенос антителпродуцирующих клеток в перинатальном периоде, экстренные гемотрансфузии без учета соответствия донора и реципиента по антигену D, а также вероятность иммунизации остаточными резус-положительными эритроцитами в переливаемой реципиенту плазме или тромбоконцентрате — события крайне редкие. Наиболее вероятным объяснением остаются переливания резус-отрицательным реципиентам крови доноров, ошибочно отнесенных к резус-отрицательным в связи с наличием в их эритроцитах парциальных антигенов D. Эти антигены не выявляются in vitro, но проявляют иммуногенность in vivo. Следует отметить, что моноклональные анти-D-IgG-антитела, используемые для подтверждения резус-отрицательного статуса доноров, в силу своей природы являются узконаправленными и реагируют не со всеми разновидностями слабого D-антигена, в результате чего резус-положительных доноров со слабыми и/или парциальными антигенами D причисляют к резус-отрицательным со всеми вытекающими последствиями.

Заключение. Целесообразно расширить исследования особенностей распределения слабых и парциальных форм антигенов эритроцитов в Российской Федерации. Особенно это важно в связи с миграционными процессами, происходящими в последние два десятилетия, повышающими риск аллоиммунизации населения трансфузионно опасными антигенами эритроцитов, в первую очередь парциальными формами антигена D. Необходимо внедрить в работу учреждений службы крови серологические реагенты для определения парциальных форм D-антигена, а также методы генотипирования антигенов резус с тем, чтобы исключить переливание резус-отрицательным реципиентам эритроцитов, содержащих указанные слабые формы антигена D. Целесообразно организовать централизованную стандартизацию указанных антигенов.

Таблица. Частота анти-D-антител в структуре аллоиммунизации мужчин (n=1124)

Год	Частота антиэритроцитарных антител среди аллоиммунизированных в регионе																			
	Москва					Смоленск					Ханты-Мансийск					Сургут				
	всего	анти-D		другие1		всего	анти-D		другие1, 2		всего	анти-D		другие1		всего	анти-D		другие1	
		n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%
2016	76	38	50,0	38	50,0	572	16	28,0	41	72,0	4	2	50,0	2	50,0	2223	32	14,4	190	85,6
2017	79	25	31,6	54	68,3	12	3	25,0	9	75,0	9	2	22,2	7	77,7	38	5	13,2	33	86,8
2018	70	18	25,7	52	74,2	4	1	25,0	3	75,0	15	4	26,6	11	73,3	100	5	5,0	95	95,0
2019	137	29	21,1	108	78,8	2	1	50,0	1	50,0	8	4	50,0	4	50,0	91	2	2,2	89	97,8
2020	120	29	24,2	91	75,8	1	1	100	0	0	16	6	37,5	10	62,5	63	2	3,2	61	96,8
Всего	482	139	28,8	343	71,2	76	22	28,9	54	71,1	52	18	34,6	34	65,4	514	46	8,9	468	91,1

[1]другие: антитела анти-C, -c, -C^w, -e, -Lu^a, Fy^a, Jk^a, -Jk^b, Le^a, Le^b и не идентифицированные, [2]данные за 2011–2016 гг., [3]данные за 2014–2016 гг.

Дроков М. Ю., Дубняк Д. С., Яцык Г. А., Киреева А. А., Пырикова О. В., Кузьмина Л. А., Попова Н. Н., Васильева В. А., Старикова О. С., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

ПРИМЕНЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ КИШЕЧНОЙ ФОРМЕ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является терапией выбора многих больных злокачественными заболеваниями системы крови. Одним из наиболее тяжелых осложнений у них является острая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) с поражением кишечника. Однако принятый в настоящее время в качестве диагностического критерия объем стула за сутки не всегда позволяет вовремя установить диагноз и спрогнозировать течение.

Цель работы. Оценить возможность применения ультразвукового исследования кишечника для диагностики острой РТПХ с поражением кишечника.

Материалы и методы. В исследование было включено 85 пациентов, перенесших трансплантацию аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. У всех пациентов имелись клинические признаки РТПХ с поражением кишечника (диарея >500 мл/сут). Всем больным в момент появления признаков объемной диареи проводили ультразвуковое измерение толщины стенки кишечника.Первоначально было сформировано 2 группы больных: больные с острой РТПХ (n=48), и вторая группа пациентов (n=37) с диареей вирусного или другого инфекционного генеза, диареей вследствие токсического воздействия химиопрепаратов. Далее в группе острой РТПХ нами было выполнено сравнение толщины стенки кишечника у пациентов со стероид рефрактерной формой (n=34) и теми пациентами, кто ответил на инициальную терапию стероидами (n=14). Для статистического анализа был использован критерий Манна — Уитни, ROC-анализ.

Результаты и обсуждение. По результатам исследования у больных с острой РТПХ стенки всех отделов кишечника были значимо толще, по сравнению с контрольной группой и с больными с диареей вследствие других причин. Утолщение стенки слепой кишки более 3,25 мм, выявленное ультразвуковым методом, может использоваться в качестве диагностического признака РТПХ с поражением кишечника. Также было показано, что утолщение стенки нисходящего отдела толстой кишки более чем на 4,5 мм с чувствительностью 64,7% и специфичностью 78,6% позволяет спрогнозировать отсутствие ответа на стероиды еще в момент появления первых признаков РТПХ с поражением кишечника

Заключение. Таким образом ультразвуковое исследование представляется простым и доступным методом, позволяющим на ранних сроках диагностировать как РТПХ с поражением кишечника, так и прогнозировать ответ на терапию еще в дебюте заболевания.

Дубинкин И. В., Калмыкова О. С., Тихомиров Д. С., Туполева Т. А., Климова Н. А., Гапонова Т. В.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АЛЛОИММУНИЗАЦИИ РЕЦИПИЕНТА С ПАРЦИАЛЬНЫМ АНТИГЕНОМ РЕЗУС DVII

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Эритроциты доноров, экспрессирующие слабый RhDweak, или частичный RhDpartial, могут вызывать аллоиммунизацию у резус-отрицательных реципиентов. Поэтому тестированию доноров на такие варианты антигена RhD (особенно категории эритроцитов DVI) при заготовке эритроцитсодержащих компонентов крови уделяется особое внимание. Тестирование реципиентов на различные категории эритроцитов RhD в условиях клинических подразделений затруднено или невыполнимо в настоящее время. И если реципиенты со слабой экспрессией RhDweak, как правило, не отвечают аллоиммунизацией на трансфузии донорских резус-положительных эритроцитов, то реципиенты, экспрессирующие частичные RhDpartial, в ответ на трансфузии донорских резус-положительных эритроцитов могут быть аллоиммунизированы и продуцировать гемолитические антитела со специфичностью анти-RhD. Особую проблему могут представлять случаи, когда реципиенты с частичным RhD определяются как обычные резус-положительные, например RhDVII, что может приводить к аллоиммунизации антигеном RhD при трансфузиях резус-положительных эритроцитов доноров.

Цель работы. Характеристика клинического случая аллоиммунизации реципиента RhDVII эритроцитами резус-положительного донора.

Материалы и методы. В работе были исследованы образцы крови и плазмы доноров и гематологических больных клиники ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Для иммуногематологических исследований применяли панели стандартных эритроцитов, гелевые карточки, реагенты и набор моноклональных антител для характеристики эпитопной специфичности антигена RhD «ID-Partial RhD Typing Set» (LHM76/55, LHM77/64, LHM70/45, LHM59/19, LHM169/80, LDM1) фирмы BioRad. Генотипирование парциальных RHD проводилось с помощью наборов Partial D-TYPE (BAG Diagnostics).

Результаты и обсуждение. Пациенту «К» стационара клиники ФГБУ «НМИЦ гематологии» по показаниям (гемоглобин ниже 50 г/л) были назначены трансфузии эритроцитной взвеси совместимых доноров (табл.). Резус-принадлежность реципиента «К» была определена стандартными методиками в гелевых карточках как резус-положительная. Первая трансфузия прошла успешно, но через неделю в плазме реципиента были обнаружены аллоантитела со специфичностью анти-RhD. Трансфузии по жизненным показаниям резус-отрицательных эритроцитов доноров, ввиду отсутствия донорских эритроцитов с фенотипом CCdd--, привели к дополнительной аллоиммунизации и появлению антител анти-Rhc. Проведено ретроспективное исследование эритроцитов реципиента «К» с помощью набора моноклональных антител к различным эпитопам антигена RhD. Моноклональное антитело LHM59/19 из набора (№ 4) показало отрицательный результат с эритроцитами реципиента «К», в отличие от эритроцитов резус-положительного донора (рис. 1). Отсутствие

этого эпитопа характерно для категории эритроцитов RhDVII и связано с заменой p.Leu110Pro, что в дальнейшем было подтверждено результатами генотипирования RHD с помощью набора Partial D-TYPE BAGene.

Заключение. Необходимы дальнейшие исследования частоты встречаемости эритроцитов категории RhDVII среди населения Российской Федерации для оценки клинической значимости этого варианта в трансфузиологической практике.

Таблица. Аллоиммунизация реципиента «К» группы крови А, фенотипа CCD^{VII}Eekk резус-положительными и резус-отрицательными эритроцитами доноров

№	ВРЕМЯ ТРАНСФУЗИИ	ФЕНОТИП РЕЦИПИЕНТА К.	ФЕНОТИП ДОНОРОВ	АЛЛО- АНТИТЕЛА У РЕЦИПИЕНТА К.
1	1-й день	A CCD^{VII} Eekk	A CCDEekk	не выявлены
2	17-й день	A CCD^{VII} Eekk	A ccddeekk	анти-RhD
3	20-й день	A CCD^{VII} Eekk	A ccddeekk	анти-RhD
4	25-й день	A CCD^{VII} Eekk	A ccddeekk	анти-RhD + анти-Rhc



Рис. Агглютинация RhD+ эритроцитов донора и реципиента «К» RhD^{VII} с набором моноклональных антител ID-Partial RhD Typing (BioRad)

Звонков Е. Е.[1], Королева Д. А.[1], Габеева Н. Г.[1], Щецова О. О.[1], Ковригина А. М.[1], Клясова Г. А.[1], Губкин А. В.[2], Галстян Г. М.[1], Паровичникова Е. Н.[1]

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (ПДВККЛ ЦНС) ПО ПРОТОКОЛУ «CNS-2015»

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина»»

Введение. ПДВККЛ ЦНС характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом среди всех экстранодальных НХЛ. Применение программы R-MPV№4 + ТВС/ауто-ТГСК ранее уже продемонстрировало высокую эффективность (A. Omuro, 2015), с возможностью достижения 5-летней БРВ 81%. Все неудачи лечения были связаны с рецидивом заболевания в первые 12 месяцев. В 2015 году в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России было инициировано проспективное исследование «CNS-2015» (R-MPV№4 + ТВС/ауто-ТГСК + темозоламид), с внедрением в протокол поддерживающей терапии темозоломидом в течение 2 лет с целью предотвращения развития ранних рецидивов.

Цель работы. Продемонстрировать долгосрочные результаты терапии больных ПДВККЛ ЦНС по протоколу «CNS-2015».

Материалы и методы. В период с 2015 по 2021 гг. в исследование «CNS-2015» был включен 31 больной ПДВККЛ ЦНС. Средний возраст — 46 (18–70) лет,> 60 лет — 5 (16%). М:Ж — 19:12. Распределение больных по шкале MSK: I класс — 17 (55%), II класс — 9 (29%), III класс — 5 (16%) больных. Всем пациентам индукция проводилась по программе R-MPV№4. При достижении ПР или ЧР проводилась ВХТ по программе ТВС+ ауто-ТГСК.

Результаты и обсуждение. Полностью завершили терапию по схеме R-MPV 30 пациентов. После 4 курсов ХТ ОО составил 100%: ПР — 21 (70%), ЧР — 9 (30%). Всем больным был выполнен сбор ауто-СКК. Среднее количество CD34+ клеток — 8,1x10^6/кг (3,88–33x10^6/кг). После применения метотрексата в высоких дозах у 3 (10%) больных развилась ОПН, не требующая проведения гемодиализа. Развитие инфекционных осложнений наблюдалось в 10% случаев. В 8 (26%) случаях было отмечено повышение активности трансаминаз. ВХТ в режиме ТВС+ауто-ТГСК была выполнена 30 больным. После ауто-ТГСК все больные достигли ПР. У всех пациентов после ауто-ТГСК было отмечено развитие МТА и тромбоцитопении. Среднее время восстановления количества нейтрофилов и тромбоцитов — 9 (8–14) и 12 (9–23) дней соответственно. Спектр инфекционных осложнений: стоматит 1–3 степени — 30 (100%), энтеропатия 1 степени — 24 (80%), повышение температуры тела — 18 (60%), вирусные инфекции 10 (34%), сепсис — 4 (13%) больных. После ауто-ТГСК всем больным была начата поддерживающая терапия темозоламидом в дозе 150 мг/м^2. При среднем сроке наблюдения — 35 (1–75) мес. у 24 пациентов сохраняется ПР. Один пациент умер вследствие ТЭЛА на 1 курсе ХТ. У 5 пациентов развился ранний рецидив ПДВККЛ ЦНС (3–10 мес. после ауто-ТГСК). Несмотря на проводимую терапию (леналидомид, ибрутиниб, ниволумаб, ДЛТ, алло-ТГСК), все 5 больных погибли. В ПР умер 1 пациент в связи с ОССН. В настоящее время 5 больных продолжают поддерживающую терапию.

Заключение. Протокол «CNS-2015» продемонстрировал высокую эффективность и приемлемую токсичность у больных ПДВККЛ ЦНС. Двухлетняя БСВ, БРВ и ОВ составили 83%, 83% и 88% соответственно (рис. 1). Учитывая развитие ранних рецидивов у 5 больных, применение темозоломида в качестве поддерживающей терапии не привело к успеху. Таким образом, поиск эффективной терапии продолжается. С 2021 года был разработан протокол «CNS-2021» с добавлением леналидомида к R-MPV с последующей ВХТ и ауто-ТГСК и проведением поддерживающей терапии ниволумабом.

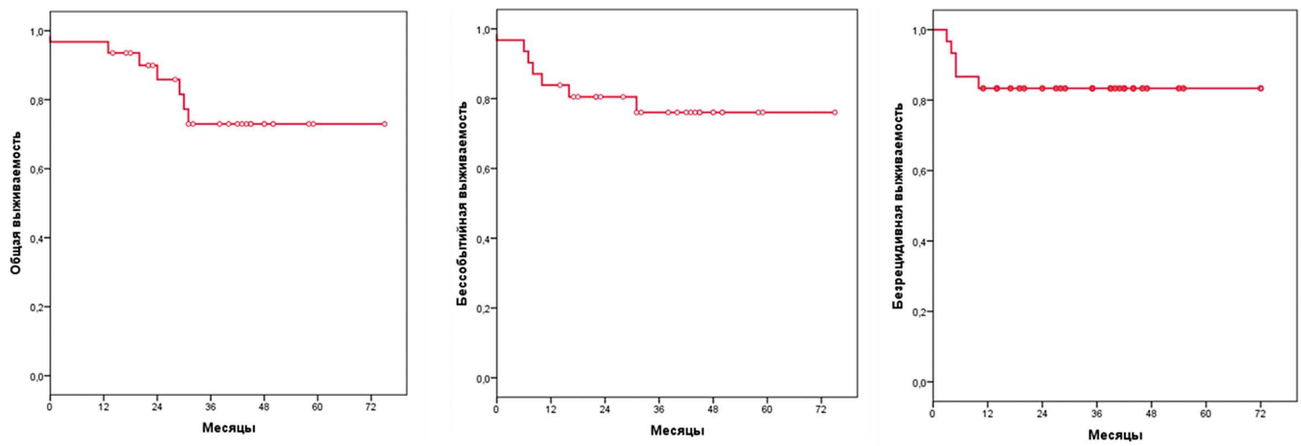


Рис. 1. Показатели 2-летней БСВ, БРВ и ОВ больных ПДВККЛ ЦНС.

Зеркаленкова Е. А., Казакова А. Н., Солдаткина О. И., Михайлова Е. В., Ольшанская Ю. В.

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЦИДИВОВ Т-ОЛЛ У ДЕТЕЙ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Т-ОЛЛ представляет собой генетически гетерогенную группу опухолевых заболеваний кроветворной системы из Т-клеточных предшественников. На его долю приходится 10–15% случаев ОЛЛ детского возраста. Показатели общей выживаемости достигают в среднем 85%, что ниже в сравнении с ОЛЛ из В-клеточных предшественников, несмотря на применение идентичных схем терапии. В отличие от ВП-ОЛЛ, возраст, количество лейкоцитов, известные генетические маркеры не являются независимыми прогностическими критериями при Т-ОЛЛ. В связи с этим большое значение приобретает более подробное цитогенетическое и молекулярно-генетическое профилирование Т-ОЛЛ, в том числе в рецидиве.

Цель работы. Целью настоящего исследования явилась подробная цитогенетическая характеристика парных образцов Т-ОЛЛ в дебюте и в рецидиве заболевания.

Материалы и методы. В исследование было включено 28 пар образцов костного мозга пациентов с Т-ОЛЛ в дебюте и в рецидиве заболевания за период с 2015 по 2020 г. Первичные Т-ОЛЛ характеризовались высоким возрастом (2,05–16,8 года, медиана 10,1 лет), преобладанием мальчиков (м:ж=20:8), гиперлейкоцитозом (17,9–556 тыс/мкл, медиана 222,6 тыс/мкл) и медиастинальным поражением (n=13). Диагноз T-II был установлен у 9 пациентов, T-III у 15, T-IV у 4. В 11 случаях диагностирован изолированный костномозговой рецидив, в 9 случаях комбинированный костномозговой и ЦНС-рецидив, в 4 случаях изолированный ЦНС-рецидив, в 4 случаях комбинированный костномозговой и экстрамедуллярный рецидив. В одном случае в рецидиве заболевания имело место переключение фенотипа с Т-III в ОМЛ. Средний срок возникновения рецидива составил 10,6 мес. (диапазон 3–28 мес.). Смерть на ноябрь 2021 года констатирована у 23 пациентов. Всем пациентам было выполнено стандартное цитогенетическое исследование, исследование методом FISH для поиска основных Т-ОЛЛ-ассоциированных перестроек, а также ОТ-ПЦР для выявления аберрантной экспрессии TLX3, STIL::TAL1 и KMT2A-химерных транскриптов.

Результаты и обсуждение. Проанализированная группа в целом характеризовалась преобладанием псевдодиплоидных кариотипов и превалированием структурных аномалий над численными. Основными перестройками в инициальном Т-ОЛЛ явились транслокации локуса TCRα/δ (n=6, с вовлечением C-MYC (3), LMO2 (1), TAL1 (1)) и химерный ген STIL::TAL1 (n=6). Аберрантная экспрессия TLX3 наблюдалась у 5 пациентов. В единичных случаях встретились перестройки локуса TCRβ, PICALM::MLLT10, KMT2A::AFDN и околотетраплоидный кариотип. При этом в рецидиве Т-ОЛЛ (n=24, за исключением изолированных ЦНС-рецидивов) значимо возрастало количество аберрантных кариотипов: инициально 12 из 21, в рецидиве 10 из 12. Наблюдаемые численные аномалии в рецидиве Т-ОЛЛ включали трисомию 8 (n=3), трисомию 13 (n=1) и трисомию 21 (n=1). Структурные аномалии включали делецию региона 6q в 3 случаях, перестройку хромосомного региона 7q34-36 у 1 пациента и комплексный кариотип в 6 случаях.

Заключение. Таким образом, методы FISH и ОТ-ПЦР позволяют выявить значимый спектр перестроек при Т-ОЛЛ (23 из 28). Однако, учитывая генетическую гетерогенность Т-ОЛЛ, необходимы дополнительные исследования для детального описания генетического ландшафта данной нозологии.

№ пп	Дебют/рецидив	Возраст, лет	Пол	Цитогенетика	Молекулярно-генетическая группа
1	деб	7.3	ж	46,XX[15]	STIL::TAL1
2	рец		ж	47,XX,+8[2]	
3	деб	10.2	ж	46,XX,t(8;14)(q24;q11)[3]/46,XX[3]	C-MYC::TCRα/δ
4	рец		ж	нет митозов	
5	деб	15.12	м	46,XY,t(1;14)(q32;q11)[18]/47,XY,t(1;14)(q32;q11),+8[2]	TAL1::TCRα/δ
6	рец		м	не проводилось в связи с наличием маркера	
7	деб	16.3	м	46,XY[10]	TCRβ
8	рец		м	46,XY,del(6q), t(7;?)(q34;?)[10]	
9	деб	14.7	м	46,XY,del(6)(q21),der(9)?[2]/46,XY,del(6)(q21),der(11)?[1]/46,XY[3]	Не определена
10	рец		м	46,XY,del(6)(q21)[2]	
11	деб	2.6	ж	нет митозов	STIL::TAL1
12	рец		ж	46,XX[18]	
13	деб	12.5	м	46,XY,t(11;14)(p15;q11)[2]/46,XY[8]	LMO2::TCRα/δ
14	рец		м	нет митозов	
17	деб	10	м	46,XY,t(8;14)(q24;q11)[5]	C-MYC::TCRα/δ
18	рец		м	не проводилось в связи с наличием маркера	
21	деб	12.82	м	84-87,XY,+X,+2,+4*2,+5,+6*2,der(7),+der(7),+8*7?, +13*3?,+14*2,+15*2,+16,+17*3,+18*3,+19*2,+20*2,+21*2,+22*2,+mar*2[cp4]	околотетраплоидный
22	рец		м	84-87,XY,+X,+2,+4*2,+5,+6*2,der(7),+der(7),+8*7?,+13*3?,+14*2,+15*2,+16,+17*3,+18*3,+19*2,+20*2,+21*2,+22*2,+mar*2[cp4]	
23	деб	15.46	м	46,XY,t(8;14)(q24;q11)[11]/46,XY[9]	C-myc/TRAD
24	рец		м	46,XY,der(4),t(8;14)[10]/46,XY,der(1),der(4),t(8;14),der(18)[1]/46,XY[9]	
25	деб	2.05	м	46,XY[20]	Не определена
26	рец		м	47,XY,der(11),+13[7]/47,XY, der(7),der(11),+13[11]	
27	деб	10.1	ж	46-47,XX,der(9)add(p21),del(9)(q21)?,t(10;11)(p13;q22),+21[cp4]	PICALM::MLLT10
28	рец		ж	не проводилось в связи с наличием маркера	
29	деб	7.86	м	нет митозов	TLX3
30	рец		м	нет митозов	
35	деб	14.5	м	46,XY,t(1;15)(q10;q10),der(10)add(10p),der(11)?t(10;11)[3]/46,XY,der(10)add(10p),der(11)?t(10;11)[1]	KMT2A::AFDN
36	рец		м	нет митозов	
37	деб	6.9	м	46,XY[10]	STIL::TAL1
38	рец		м	не проводилось в связи с наличием маркера	
39	деб	10	ж	47,XX,+C(8?)[3]/47,XX,+mar[3]/46,XX[2]	TLX3
40	рец		ж	47,XX,der(6),der(7),+8,der(11) [5]	
41	деб	11.8	м	нет митозов	TLX3
42	рец		м	47,XY,+8[3]	
43	деб	16.8	м	46,XY[20]	STIL::TAL1
44	рец		м	не проводилось в связи с наличием маркера	

№ пп	Дебют/рецидив	Возраст, лет	Пол	Цитогенетика	Молекулярно-генетическая группа
45	деб	6.99	ж	46,XX[4]	TLX3
46	рец		ж	не проводилось в связи с наличием маркера	
47	деб	3.5	ж	46,XX[2]	TCRα/δ
48	рец		ж	46,XX,der(1),der(14),der(15)[16]/46,XX,der(14),der(15)[2]/46,XX[2]	
49	деб	7.4	м	46,XY[3]	STIL::TAL1
50	рец		м	не проводилось в связи с наличием маркера	
51	деб	6.9	м	46,XY,del(6)(q21)[1]/46,XY[4]	STIL::TAL1
52	рец		м	46,XY,del(6)(q21)[19]/47,XY,del(6)(q21),+21[1]	
53	деб	5.46	ж	47,XX,+8[3]	TLX3
	рец			не проводилось в связи с наличием маркера	
55	деб	10.46	м	46,XY[10]	Не определена
56	рец		м	46,XY[20]	

Зозуля Н. И., Яковлева Е. В., Димитриева О. С., Лихачева Е. А., Андреев Н. В.

ПРОРЫВЫ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В настоящее время в практику лечения пациентов с гемофилией входят инновационные препараты, значимо улучшающие не только эффективность терапии, но и качество жизни больных. Большинство из современных препаратов, применяемых за рубежом, уже зарегистрировано в Российской Федерации.

Цель работы. Обзор ситуации о современных возможностях лечения пациентов с гемофилией в Российской Федерации.

Материалы и методы. Представлены результаты клинических исследований и использования инновационных препаратов в реальной клинической практике.

Результаты и обсуждение. К декабрю 2021 года в Российской Федерации зарегистрированы следующие препараты для лечения пациентов с гемофилией: концентрат фактора свертывания крови VIII/IX, октоког альфа, мороктоког альфа, симоктоког альфа, туроктоког альфа, лоноктоког альфа, руриоктоког альфа пэгол, эфмороктоког альфа, нонаког альфа, эптаког альфа (активированный), антиингибиторный коагулянтный комплекс, эмицизумаб. Значимый прорыв произошел в последние несколько лет в лечении пациентов с гемофилией А: зарегистрированы препараты с пролонгированным периодом полувыведения (T1/2 half-life превышает стандартные препараты в 1,4–1,5 раза), позволяющие увеличить интервалы между введениями до 3,5–5 дней, что, безусловно, снижает бремя терапии или в альтернативном варианте при сохранении обычного режима инфузий поддерживает более высокую остаточную активность факторов свертывания крови, предотвращая тем самым возникновение прорывных спонтанных кровотечений у пациентов. Медиана годового числа кровотечений при применении пролонгированных препаратов составляет 0. Грандиозным является и внедрение альтернативного препарата эмицизумаба — моноклонального биспецифического гуманизированного антитела, являющегося миметиком фактора свертывания крови VIII, восстанавливающего гемостаз независимо от присутствия фактора свертывания крови VIII или ингибитора к нему. Применение эмицизумаба для пациентов с тяжелой формой гемофилии А является высокоэффективным (число пациентов с полным отсутствием кровотечений 76%, разрешение суставов-мишеней у 98% пациентов при регулярной профилактике), безопасным, удобным для пациентов (подкожный путь введения в режиме 1 раз в неделю/1 раз в 2 недели/1 раз в 4 недели). Результаты применения данных препаратов в реальной клинической практике полностью подтверждают результаты клинических исследований. Для пациентов с гемофилией В зарегистрирован рекомбинантный фактор свертывания крови IX с присоединением альбумина, что позволяет пролонгировать период его полувыведения в 5 раз и тем самым увеличить интервалы между введениями до 2 недель при сохранении остаточной активности фактора не менее 2%.

Заключение. Внедрение современных препаратов для лечения пациентов с гемофилией позволяет значимо улучшить качество жизни пациентов с гемофилией и, вероятно, будет способствовать повышению приверженности к терапии.

Калмыкова О. С., Дубинкин И. В., Демидова Е. С., Климова Н. А., Гапонова Т. В.

ФОРМИРОВАНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ БАНКА РЕДКИХ ФЕНОТИПОВ ЭРИТРОЦИТОВ КАДРОВЫХ ДОНОРОВ В ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В клинической практике подбор иммунологически совместимой пары «донор — реципиент» при трансфузиях эритроцитсодержащих компонентов крови осуществляется по основным трансфузионно опасным антигенам трех систем: AB0, Rhesus, Kell. Однако у реципиентов множественных трансфузий возможна аллоиммунизация и по другим антигенам эритроцитов, что требует подбора иммунологически совместимых донорских эритроцитов и по другим системам групп крови, что резко снижает вероятность нахождения искомых комбинаций аллоантигенов у доноров. Кроме того, встречаемость различных комбинаций аллоантигенов в основной популяции существенно различается, что еще более усложняет поиск совместимого донора для реципиентов с редким фенотипом эритроцитов.

Цель работы. Формирование банка доноров с редким фенотипом эритроцитов для клинического применения.

Материалы и методы. Фенотипирование эритроцитов кадровых доноров ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России по системам: AB0, Rhesus, MNS, Kidd, Duffy, Levis, Lutheran, Kell, Kidd, P осуществляли в гелевых картах BioRad и в тест-системах Immucor, применяли моноклональные и поликлональные реагенты фирмы Immucor и Antitoxin GmbH. Замораживание эритроцитов доноров с редким фенотипом при низких температурах проводили стандартными способами глицеринизации и хранения при –80 °С или в жидком азоте.

Результаты и обсуждение. Проведено расширенное фенотипирование 282 кадровых доноров. Выявлены доноры с аллельными полиморфизмами исследованных систем групп крови в гомозиготном состоянии, представляющие наибольший интерес для клинического применения у аллоиммунизированных реципиентов. Ряд эритроцитов после плановых донаций с редко встречающимися сочетаниями аллоантигенов заморожены. При выявлении аллоиммунизации реципиента и установлении специфичности антиэритроцитарных аллоантител к конкретному антигену и при подтверждении отсутствия этого антигена на эритроцитах реципиента проводили размораживание эритроцитов доноров с подходящим фенотипом, или внеплановый вызов подходящего донора из базы данных

в течение суток. Пациенту «Н» стационара клиники ФГБУ «НМИЦ гематологии» были назначены трансфузии эритроцитной взвеси по показаниям. У пациента в гелевых картах BioRad выявлены аллоантитела со специфичностью анти-М. В криобанке редких фенотипов были найдены доноры с нужным фенотипом NN. Проведено 2 трансфузии размороженной эритроцитной взвеси с эффективным приростом гемоглобина без посттрансфузионных реакций. Пациенту «Ф» с выявленными аллоантителами анти-N были назначены трансфузии эритроцитной взвеси по показаниям. По базе данных найдены три кадровых донора, совместимых по основным трансфузионноопасным антигенам с фенотипом ММ, которые были внепланово вызваны для донации. Проведено 3 эффективные трансфузии эритроцитной взвеси.

Заключение. Формирование банка доноров с редкими фенотипами эритроцитов является важной составной частью повышения иммунологической безопасности и эффективности трансфузионной терапии и требует кооперации и взаимного обмена информацией и компонентами крови между медицинскими организациями, осуществляющими заготовку и клиническое применение эритроцитсодержащих компонентов крови.

Калужская К. В.[1], Поляков Ю. Ю.[1], Барях Е. А.[1], Желнова Е. И.[1], Мисюрина Е. Н.[1], Яцков К. В.[1], Кочнева О. Л.[1], Самсонова И. В.[1], Лысенко М. А.[1], Чуднова Т. С.[1], Гемджян Э. Г.[2]

ТЕРАПИЯ И ВНУТРИБОЛЬНИЧНАЯ ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КРОВИ С НЕЙТРОПЕНИЕЙ 4-Й СТЕПЕНИ С ПРИСОЕДИНИВШЕЙСЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

[1]ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», [2]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Согласно опубликованным данным у онкологических пациентов по сравнению с пациентами без онкологических заболеваний риск заражения коронавирусной инфекцией (COVID-19) выше в 5 раз. В связи с ограниченным количеством международных исследований и отсутствием отечественных публикаций по анализу течения COVID-19 у больных в агранулоцитозе и тактике ведения пациентов данная работа представляется крайне актуальной.

Цель работы. Оценить внутригоспитальную общую выживаемость больных заболеваниями крови в состоянии нейтропении IV ст. с присоединившейся коронавирусной инфекцией.

Материалы и методы. В исследование, проведенное с 24 апреля 2020 г. по 17 июня 2021 г. в ГКБ № 52, включено 76 гематологических пациентов с нейтропенией 4 степени и коронавирусной инфекцией (в возрасте 18–91 лет): 40 чел. с острыми лейкозами (миелобластный — 32, лимфобластный — 8): 22 мужчин, средний возраст — 54 года, (43–60 лет) и 18 женщин, средний возраст — 61 год (56–70 лет) и 36 пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) (большую часть составили агрессивные неходжкинские лимфомы, (диаграмма 1): 13 мужчин, средний возраст 57 лет (40–68 лет) и 23 женщины, средний возраст 63 года (35–75 лет). Все пациенты были госпитализированы по скорой медицинской помощи из разных лечебных учреждений, где им проводился курс полихимиотерапии (ПХТ), прерванный в связи с выявленной коронавирусной инфекцией.

Результаты и обсуждение. У большинства пациентов имелась среднетяжелая и тяжелая степень поражения легочной ткани (КТ 2 — 29 человек (38,2%), КТ 3 — 17 (22,5%), КТ 4 — 8 (10%) (диаграмма 2). Высокий уровень С-реактивного белка, уровень прокальцитонина более 0,5 нг/мл — у 55% пациентов, также отмечалось значительное повышение уровня ЛДГ (395,7 Ед/л) и D-димера (2533,8). Пациенты имели высокий балл по шкале NEWS (8 б.) и высокий индекс коморбидности Charlson (5 б.). В качестве патогенетической терапии для купирования гиперцитокинемии использовались блокаторы ИЛ-6, ИЛ-1b, учитывая нейтропению 4-й степени, дозировка блокаторов ИЛ была снижена. Применялась эмпирическая антибактериальная терапия внебольничной пневмонии: ингибитор защищенные аминопенициллины, респираторные фторхинолоны (на 1-й линии), стартовая антибактериальная терапия нейтропенической лихорадки (на 2-й линии) и этиотропная антибактериальная терапия (на 3-й линии). Противогрибковая терапия проводилась в 54% случаев. В группе с острыми лейкозами соотношение умерших в госпитале в процессе лечения и выписавшихся живыми составило: 25 (63%) и 15 (37%), медиана общей выживаемости (ОВ) — 15 дней (95% ДИ 15–22), в группе с ЛПЗ: 22 (61%) и 14 (39%) соответственно, ОВ — 25 дней (95% ДИ 11–32); медиана наблюдения — 32 дня (рис. 1А, Б).

Заключение. Коронавирусная инфекция при глубокой нейтропении (вызванной опухолевой прогрессией и/или проведенной ПХТ) является значимым неблагоприятным фактором ОВ у онкогематологических больных, также к факторам неблагоприятного прогноза течения COVID-19 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями относятся: возраст старше 60 лет (рис. 2), плохой соматический статус (ECOG 3–4), рецидив или прогрессия гемобластоза и нозологическая принадлежность к острым лейкозам.

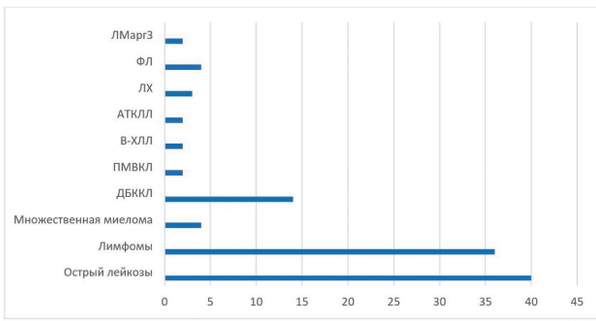


Диаграмма 1. Распределение больных, заболевших COVID-19 на фоне агранулоцитоза, по нозологиям.

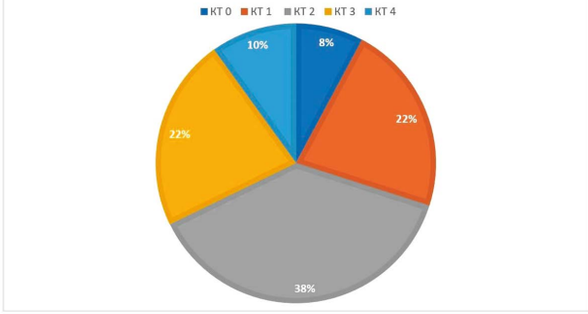


Диаграмма 2. Степень поражения паренхимы легких по данным МСКТ ОГК у больных с агранулоцитозом.

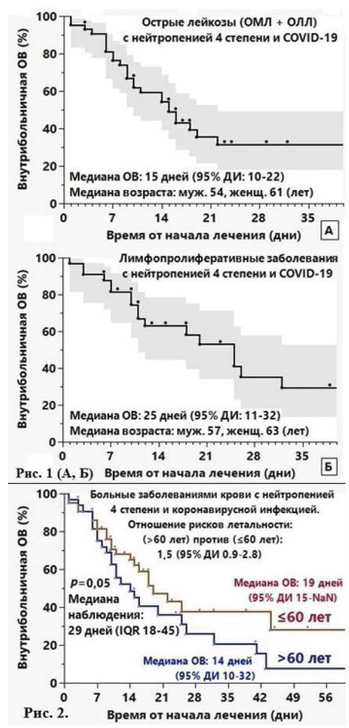


Рис. 1 (А, Б) **Рис. 2.**

Конова З. В., Паровичникова Е. Н., Гальцева И. В., Капранов Н. М., Давыдова Ю. О., Куликов С. М., Дроков М. Ю., Попова Н. Н., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Савченко В. Г.

НЕБЛАГОПРИЯТНОЕ ВЛИЯНИЕ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) — метод терапии острых миелоидных лейкозов (ОМЛ), который может привести к биологическому излечению пациента. Но в случае развития рецидива после алло-ТГСК прогноз крайне неблагоприятен, а варианты дальнейшей терапии лимитированы. Оценка минимальной остаточной болезни (МОБ) используется для определения эффективности терапии на всех этапах лечения ОМЛ и может являться основанием для изменения терапевтической тактики. Имеются данные относительно независимого влияния предтрансплантационного МОБ-статуса на результаты алло-ТГСК.

Цель работы. Оценить влияние предтрансплантационного МОБ-статуса, определяемого методом многоцветной проточной цитометрии (МПЦ), на результаты алло-ТГСК.

Материалы и методы. В анализ было включено 117 пациентов в первой ремиссии ОМЛ, которым была выполнена алло-ТГСК в НМИЦ гематологии с сентября 2015 по май 2021 г. Характеристики пациентов представлены в таблице. Исследование МОБ проводилось в образцах костного мозга методом МПЦ. МОБ выявляли с помощью сочетания двух подходов: метод «пустых мест» и поиск клеток с лейкоз-ассоциированным иммунофенотипом. Общую (ОВ) и безрецидивную выживаемость (БРВ), вероятность развития рецидива (ВРР) рассчитывали по методу Каплана – Майера. Сравнение показателей выживаемости в группах выполняли при помощи log-rank теста. Для оценки влияния различных независимых факторов на вероятность рецидива и летальности использовалась модель пропорциональных рисков Кокса, включавшая следующие факторы: статус заболевания, цитогенетический риск, вид алло-ТГСК, кондиционирование, источник трансплантата, МОБ-статус перед ТГСК, возраст. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Таблица. Характеристики пациентов

Параметры	МОБ+ (n=23)	МОБ- (n=94)
Медиана наблюдения, мес.	19,3 (1,5-58)	
Пол (мужской/женский)	7/16	49/49
Возраст (медиана, интервал)	38 (21-63)	39 (18-66)
Цитогенетическая группа риска • благоприятная • промежуточная • неблагоприятная	 – 11 (48%) 12 (52%)	 19 (20%) 55 (59%) 20 (21%)
Режим кондиционирования • миелоаблативный • пониженной интенсивности	 6 (23%) 17 (74%)	 27 (29%) 67 (71%)
Вид донора: • Родственный совместимый • Неродственный совместимый • Неродственный частично-совместимый • Гаплоидентичный	 8 (35%) 5 (22%) 4 (17%) 6 (26%)	 32 (34%) 23 (24%) 14 (15%) 25 (27%)
Источник трансплантата • Костный мозг • Периферические стволовые клетки	 10 (43%) 13 (57%)	 39 (41%) 55 (59%)

Результаты и обсуждение. Перед алло-ТГСК МОБ-позитивный (МОБ+) статус был выявлен у 23 (20%) пациентов из 117. При выполнении пошагового многофакторного анализа как факторы, достоверно увеличивающие риск летальности (РЛ) и ВРР после алло-ТГСК, были отобраны МОБ+ статус (РЛ — $p>0,0001$, ОР 4,585; ВРР — $p>0,0001$, ОР 9,363) и цитогенетический риск (РЛ — $p=0,0032$, ОР 1,893; ВРР — $p>0,0013$, ОР 4,684). Использование миелоаблативного кондиционирования у МОБ+ пациентов негативно повлияло на ОВ (МАС — 0% против RIC — 52%, $p=0,0048$, рис. 1А), БРВ (МАС — 0% против RIC — 39%, $p=0,0231$, рис. 1Б) и ВРР (МАС — 100% против RIC — 56%, $p=0,0267$, рис. 1В), результаты алло-ТГСК у МОБ-негативных пациентов не различались в зависимости от интенсивности кондиционирования. Выполнение трансплантации от гаплоидентичного донора дало преимущество МОБ+ пациентам (ОВ — 86%, БРВ — 69%, ВРР — 20%), по сравнению с другими видами алло-ТГСК, однако статистически достоверных различий получено не было ввиду малого числа пациентов (рис. 2).

Заключение. Исследование МОБ у пациентов с ОМЛ перед алло-ТГСК может использоваться для стратификации риска и выявления пациентов, которым необходимо изменение тактики терапии, включая возможную смену донора и назначение посттрансплантационной профилактической терапии. Интенсификация кондиционирования не улучшает результаты алло-ТГСК у МОБ+ пациентов.

Рисунок 1. Общая (А) и безрецидивная выживаемость (Б) и вероятность рецидива (В) у пациентов с ОМЛ, в зависимости от интенсивности режима кондиционирования (синяя кривая – **МОБ+ пациенты**, которым проводилось кондиционирование в миелоаблативном режиме, красная кривая – **МОБ+ пациенты**, у которых был использован режим пониженной интенсивности, пунктирными линиями обозначены МОБ-негативные пациенты)

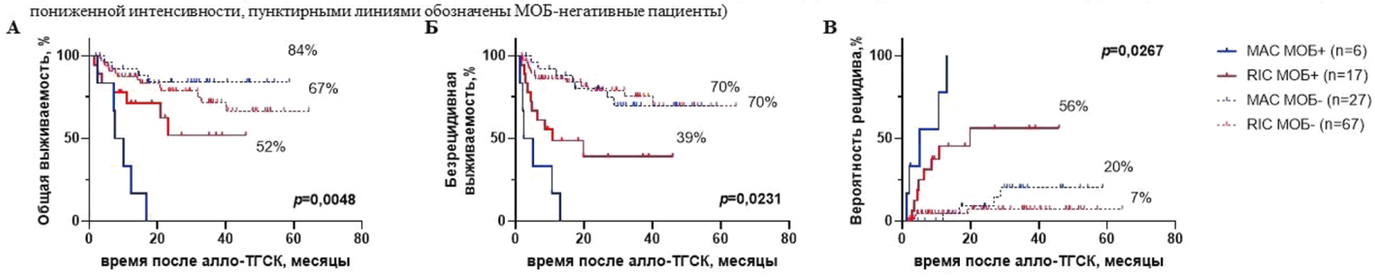
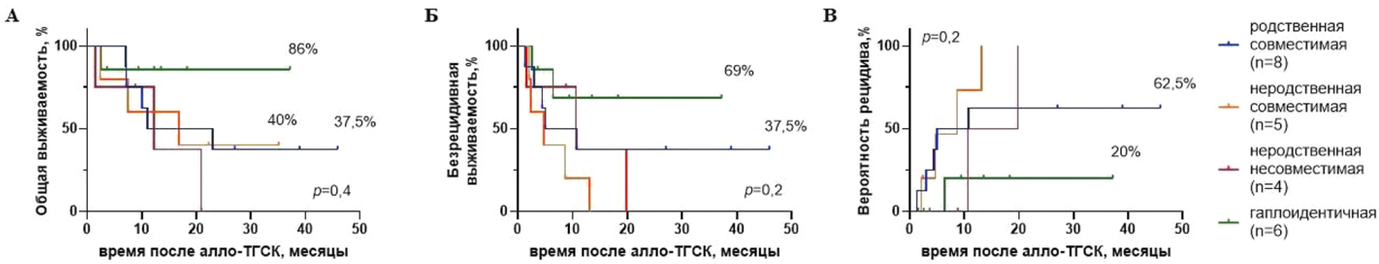


Рисунок 2. Общая (А) и безрецидивная выживаемость (Б) и вероятность рецидива (В) у **МОБ-позитивных** пациентов с ОМЛ, в зависимости от вида алло-ТГСК (синяя кривая – родственная совместимая ТГСК, оранжевая кривая – неродственная совместимая ТГСК, красная кривая – неродственная несовместимая ТГСК, синяя кривая – гапло-ТГСК)



Королева Д. А., Щецова О. О., Дроков М. Ю., Габеева Н. Г., Рогожкина Д. С., Гармаш А. С., Татарникова С. А., Смольянинова А. К., Бадмажапова Д. С., Беляева А. В., Васильева В. А., Челмаков А. М., Бидерман Б. В., Абрамова Т. В., Обухова Т. Н., Ковригина А. М., Галстян Г. М., Судариков А. Б., Гальцева И. В., Двирнык В. Н., Клясова Г. А., Кузьмина Л. А., Звонков Е. Е., Паровичникова Е. Н.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ «ЛКМ-2016» У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ИЗ КЛЕТОК МАНТИИ МОЛОЖЕ 70 ЛЕТ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

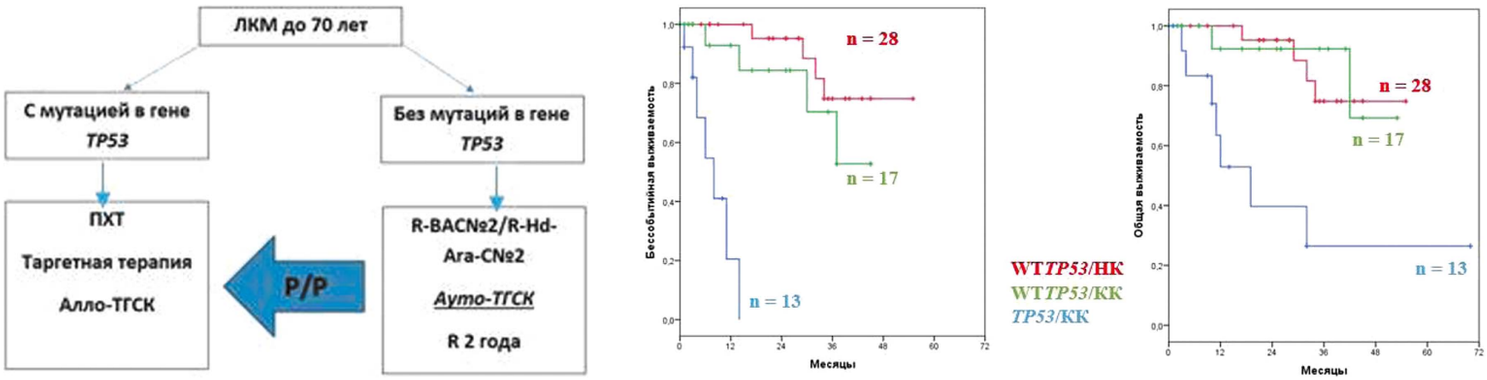
Введение. С учетом крайне неблагоприятного прогноза, ранняя детекция больных ЛКМ с мутациями в гене TP53 и комплексным кариотипом (КК) легла в основу разработанного нами протокола «ЛКМ-2016». Интеграция алло-ТГСК в первую линию терапии для больных ЛКМ с мутациями в гене TP53 явилось принципиальным отличием от всех существующих в настоящее время протоколов лечения.

Цель работы. Продемонстрировать долгосрочные результаты применения протокола «ЛКМ-2016» у больных ЛКМ моложе 70 лет (рис. 1).

Материалы и методы. В период с 2016 по 2021 гг. в исследование «ЛКМ-2016» было включено 58 больных ЛКМ, со средним возрастом 54 (33–71) года. М:Ж=36:22. Согласно критериям MIPI к группам низкого, промежуточного и высокого риска было отнесено 23 (40%), 22 (38%) и 13 (22%) больных соответственно. Бластоидная морфология, КК, del 17p13 были выявлены у 21 (36%), 26 (45%) и 14 (24%) больных соответственно. Патогенные мутации в гене TP53 были выявлены у 13 (22%) пациентов. На основании выделенных ФНП были сформированы 3 группы больных: 1 — НК/WTTP53 — 22 пациента, 2 — КК/ WTTP53 — 17 пациентов, 3 — КК/TP53 — 13 пациентов. В 1-й и 2-й группах больных проводилась терапия по протоколу R-BAC/R-HA + ауто-ТГСК + R 2 года, в 3-й группе больных разные варианты ПХТ, таргетная терапия +/- алло-ТГСК.

Результаты и обсуждение. При среднем сроке наблюдения 30 месяцев 4 больных из 1-й группы без ФНП погибли в ПР ЛКМ вследствие новой коронавирусной инфекции (17–32 мес.). Показатели 2-летней БСВ и ОВ составили 95% (рис. 2). Во 2-й группе больных у 4 из 17 больных было констатировано Р/Р течение ЛКМ. Из 4 больных с Р/Р ЛКМ из 2-й группы — 3 была выполнена алло-ТГСК, 1 больному проводится противорецидивная терапия. После алло-ТГСК 2 больных погибли (1 — рецидив, 1 — инфекционные осложнения), у 1 больного сохраняется ПР при сроке наблюдения 25 мес. Показатели 2-летней БСВ и ОВ в этой группе больных составили 84% и 92% соответственно (рис. 2). В 3-й группе с мутациями в гене TP53 — 3 больных погибли в прогрессии ЛКМ (2–12 мес.), 1 — от инфекционных осложнений, 7 больным была выполнена алло-ТГСК, 2 больным терапия продолжается. После алло-ТГСК из 7 пациентов у 4 больных сохраняется ПР (7–60 мес.), без признаков РТПХ. У 2 больных после алло-ТГСК развились рецидивы заболевания и 1 больной погиб от новой коронавирусной инфекции. Двухлетняя БСВ и ОВ в 3-й группе ЛКМ составили 0% и 40% соответственно (рис. 2).

Заключение. Применение протокола «ЛКМ-2016» продемонстрировало высокие результаты в группе больных без ФНП. Все смерти связаны с последствиями коронавирусной инфекции. Для больных ЛКМ с КК существует вероятность развития раннего рецидива ЛКМ (POD24). Для этой группы больных в случаев рецидива ЛКМ рационально применение таргетной терапии в качестве bridge-терапии и выполнение алло-ТГСК во 2 ремиссии. Для 3 группы больных ЛКМ при наличии мутаций в гене TP53 рациональна интеграция таргетной терапии и выполнение алло-ТГСК в первой линии. В качестве альтернативной стратегии консолидации возможно использование CAR-T клеточной терапии. Профилактика и терапия коронавирусной инфекции у больных ЛКМ в ремиссии заболевания после интенсивной терапии и алло-ТГСК требует отдельного исследования.



Костин А. И., Клычникова Е. В., Вахтель В. П., Сергеева Е. И., Набатчикова Н. А., Островская Е. А., Азимова М. Х., Симарова И. Б., Буланов А. Ю.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗАГОТОВКИ КРИОПРЕЦИПИТАТА ИЗ ПАТОГЕНРЕДУЦИРОВАННОЙ ПЛАЗМЫ

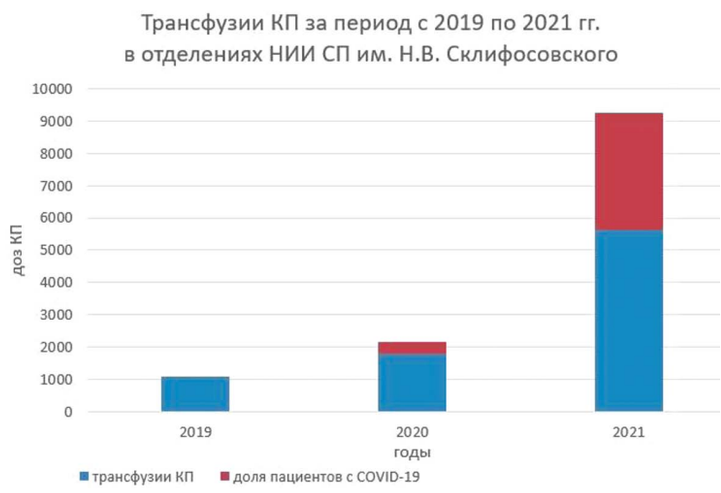
ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Введение. С начала пандемии COVID-19 в стационарах, оказывающих медицинскую помощь больным с новой коронавирусной инфекцией, наблюдается значительный рост числа трансфузий криопреципитата (КП). Из-за возросшей потребности и необходимости поиска дополнительных источников поступления КП, были изменены рабочие процессы по заготовке данной трансфузионной среды.

Цель работы. Провести анализ структуры потребления КП за период с 2019 по 2021 гг. Оценить эффективность технологии заготовки КП из патогенредуцированной плазмы (ПРП) как альтернативного источника для обеспечения повышенной потребности клиники в данной трансфузионной среде.

Материалы и методы. Проанализирована структура трансфузий КП и доля самообеспеченности ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» в данной трансфузионной среде за период 2019–2021 гг. Проведен сравнительный анализ и контроль качества заготовки КП из свежезамороженной плазмы (СЗП) и КП из ПРП. В качестве сырья была использована аферезная плазма 22 регулярных доноров, которая сразу после заготовки была подвергнута процедуре патогенредукции с амотосаленом. Плазма, заготовленная методом афереза в объеме 650 мл, аликвотирована на 2 дозы для парного сравнения: 220 мл заморожены для получения СЗП в качестве сырья для КП и 430 мл подвергнуты патогенредукции (в последующем также аликвотированы на 2 дозы 210 и 220 мл). До донации, на различных стадиях процессинга и в конечном продукте определялось абсолютное содержание фибриногена. Конечный объем всех единиц КП составил 40 мл.

Результаты и обсуждение. Количество ежегодно используемых доз КП в стационаре за 2019, 2020 и 2021 гг. составило соответственно 1082 дозы, 1779 доз и 5615 доз. Доля КП, перелитого пациентам



с COVID-19 в 2020 году составила 21%, за 11 месяцев 2021 г. — 65%. Степень самообеспечения медицинской организации КП за 2020 и 2021 гг. снизилась со 100% до 61%. В качестве альтернативного сырья для КП была использована аферезная ПРП. При сравнительной оценке конечных продуктов (КП из СЗП; КП из ПРП) отмечено умеренное снижение содержания фибриногена в дозе, соответственно 228,34 и 193,63 мг (p=0,005), однако при этом все дозы КП из ПРП соответствовали параметру качества по содержанию фибриногена не менее 140 мг в дозе.

Заключение. Значительно возросшая потребность стационара в трансфузиях КП в 2021 году привела к снижению самообеспеченности данной трансфузионной средой. Использование ПРП с амотосаленом в качестве альтернативного сырья для производства КП не приводит к значительной потере качества конечного продукта, является перспективным для восстановления 100% самообеспечения потребности клиники, однако внедрение нового рабочего процесса в рутинную практику требует валидации и тщательного расширенного внутреннего контроля качества.

Кохно А. В., Чабаева Ю. А., Михайлова Е. А., Троицкая В. В., Фидарова З. Т., Двирнык В. Н., Ковригина А. М., Обухова Т. Н., Куликов С. М., Паровичникова Е. Н.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МДС, ОМЛ <30% И МДС/МПЗ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПАТОГЕНЕЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В соответствии с современной классификацией ВОЗ 2017 года группа так называемых «вторичных» миелодиспластических синдромов (МДС), острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) и миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваний (МДС/МПЗ) выделена в отдельную нозологическую форму миелоидных новообразований, развившихся после предшествующей терапии (МНРПТ). Их доля в общей группе МДС, ОМЛ и МДС/МПЗ составляет 10–20%. Также у пациентов с апластической анемией (АА) описано развитие поздних клональных осложнений (ПКО) в виде МДС, МДС/МПЗ и ОМЛ. В литературе представлены клинические случаи синхронного и метахронного течения вторых опухолей у пациентов с МДС, ОМЛ и МДС/МПЗ.

Цель работы. Сравнить клинико-лабораторные данные пациентов с МДС, ОМЛ <30% и МДС/МПЗ в зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе цитостатического/лучевого воздействия и иммуносупрессивной терапии и при наличии другого синхронно/метахронного новообразования.

Материалы и методы. В анализ включено 338 пациентов с МДС, ОМЛ <30%, МДС/МПЗ, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» в период с 1994 г. по 2017 г., из них 265 — с впервые выявленным заболеванием, 21 — синхронно или метахронно с другим новообразованием, 29 — после предшествующей химио и/или лучевой терапии через 20,6–306,8 мес. (Me — 60,7 мес.). от начала проведения специфической терапии и 23 — с ПКО через 35–495 мес. (Me — 121 мес.) от момента верификации диагноза АА и начала иммуносупрессивной терапии. Мужчин было 166, женщин — 172, в возрасте от 13 до 92 лет (Me — 55 года).

Результаты и обсуждение. Группы были сопоставимы по полу и возрасту, однако в группе с ПКО АА пациенты были моложе (Me — 35 лет, p<0,0001). При анализе показателей клинического анализа крови достоверных различий, характеризующих гемоглобин и эритроциты, не было выявлено, однако были обнаружены достоверные различия в значениях лейкоцитов, гранулоцитов и тромбоцитов (p<0,005). При сопоставлении данных цитологического исследования костного мозга (n=338) была выявлена статистически достоверная корреляция между количеством клеток гранулоцитарного ряда, так у пациентов с МНРПТ и ПКО АА гранулоцитарный росток был существенно сужен по сравнению с первичным и синхронно/метахронным течением заболевания (p=0,0011). При анализе результатов гистологического исследования костного мозга (n=310), в зависимости от патогенеза исследуемых групп статистически значимых различий не выявлено. При анализе всех аномалий кариотипа (n=327) было обнаружено достоверное снижение числа пациентов с нормальным кариотипом при МНРПТ и ПКО АА до 17,2% и 22,7% соответственно, в отличие от группы с первичным и синхронно/метахронном течением 2 процессов — 43,9% и 38,1% соответственно (p=0,03). Обнаружена статистически достоверная связь (p=0,0001) частоты встречаемости моносомии 7 у пациентов с ПКО АА и МНРПТ, а также частотой обнаружения делеции длинного плеча 5-й хромосомы при синхронно/метахронном течение 2 новообразований (p=0,0006).

Заключение. Выявленные различия диктуют необходимость при верификации диагноза МДС, ОМЛ и МДС/МПЗ учитывать данные анамнеза и ранее проведенной терапии. Выполнение цитогенетического исследования костного мозга является обязательным для всех пациентов.

Куга П. С., Эстрина М. А., Кучер М. А., Барышев Б. А., Певцов Д. Э., Геворгян А. Г., Быкова Т. А., Паина О. В., Осипова А. А., Зубаровская Л. С., Кулагин А. Д.

ГЕМОТРАНСФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА ПРИ ПРОЯВЛЕНИЯХ КОСТНОМОЗГОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Клиника НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. Коррекция проявлений костномозговой недостаточности донорскими компонентами крови у пациентов детского возраста является значимым элементом терапии онкологических, гематологических и ряда наследственных заболеваний.

Цель работы. Оценка гемотрансфузионного сопровождения терапии онкологических, гематологических и наследственных заболеваний у пациентов детского возраста в период наблюдения и лечения в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой.

Материалы и методы. В период с 2018 по 2020 г. в Клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой наблюдались 2104 пациента детского возраста от 3 недель до 18 лет (медиана 4 года) с диагнозами: острые лейкозы, злокачественные новообразования, наследственные заболевания, незлокачественные гематологические заболевания. Было проведено 489 трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), 327 от аллогенных доноров и 162 аутологичных. Гемотрансфузии выполняли в период первичного обследования,

до и в период проведения полихимиотерапии (ПХТ) и ТГСК. В период наблюдения были проведены 7898 трансфузий концентратов тромбоцитов (КТ). 2765 единиц КТ из дозы крови, $0{,}6\times10^{11}$/10кг, АВ0 совместимый и 0(I). Аферезный КТ — 4647 единиц, $2–2{,}5\times10^{11}/м^2$, АВ0 совместимых и АВ(IV). Максимальная скорость введения КТ — 10 мл/кг/час. Показание к назначению трансфузии КТ — уровень тромбоцитов (Tr) $<20\times10^9$ и геморрагический синдром. Были проведены трансфузии 4417 единиц эритроцитсодержащих компонентов (ЭСК), АВ0 совместимых, по индивидуальному подбору, 98,7% — эритроцитной взвесью лейкоредуцированной облученной. 3754 трансфузии (85%) проведены с заместительной целью при анемии средней и тяжелой степеней тяжести (Hb 70–80 г/л) и проявлениях анемического синдрома, доза 5–7–10 мл/кг, скорость трансфузии 2–5 мл/кг/час. 663 трансфузии (15%) — при кровотечении, доза зависела от объема кровопотери.

Результаты и обсуждение. При трансфузиях КТ осложнений не наблюдалось, посттрансфузионные реакции (ПТР) — 16 (крапивница, отек Квинке). При возникновении ПТР непосредственно во время переливания, трансфузию прекращали, внутривенно вводили антигистаминный препарат и/или метилпреднизолон 1 мг/кг. В дальнейшем проводили трансфузии КТ в добавочном растворе (27 ед) с премедикацией. При резистентности к переливанию КТ проводили скрининг антитромбоцитарных анти-HLA и анти-HPA антител, с индивидуальным подбором. С мая 2020 г. в Клинике НИИ ДОГиТ не используется КТ из дозы крови. Это позволило использовать продукт с максимальной концентрацией тромбоцитов в минимальном объеме продукта. При трансфузиях ЭСК значимый прирост Hb (более 10г/л) был достигнут в 93%. Осложнений не наблюдалось. ПТР — 1 (крапивница), в дальнейшем пациенту проводили трансфузии отмытыми эритроцитами с премедикацией.

Заключение. Выбранная тактика гемотрансфузионного сопровождения позволила повысить эффективность и безопасность трансфузий ЭСК и КТ у пациентов детского возраста.

Кузнецов Ю. Н., Голубовская И. К., Быкова Т. А., Богомолова М. В., Лапина А. В., Чебыкина Д. А., Цветков Н. Ю., Садыков А. М., Морозова Е. В., Бархатов И. М., Гиндина Т. Л., Зубаровская Л. С., Байков В. В., Кулагин А. Д.

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫХ СИНДРОМОВ КОСТНОМОЗГОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. Синдромы конституциональной костномозговой недостаточности (ККМН) — это гетерогенная группа генетически детерминированных заболеваний, характеризующаяся цитопенией, фенотипическими аномалиями и органными поражениями, а также высокой предрасположенностью к онкологическим заболеваниям.

Цель работы. Описать особенности диагностики пациентов с ККМН взрослого возраста от момента гематологического дебюта до верификации диагноза.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 29 пациентов старше 18 лет с синдромами ККМН. Медиана возраста пациентов — 26 лет (19–51), соотношение мужчин и женщин 21:8 (72:28%). Распределение пациентов по синдромам ККМН: врожденный дискератоз (ВДК) — 10 (34,5%), анемия Фанкони (АФ) — 7 (24%), анемия Даймонда — Блекфана — 7 (24%), GATA2 — 2 (7%), GATA1 — 1 (3,5%), врожденная амегакариоцитарная тромбоцитопения — 1 (3,5%), синдром Швахмана — Даймонда — 1 (3,5%).

Результаты и обсуждение. Гематологический дебют ККМН в виде одноростковой цитопении у 18 (62%) больных: анемия (n=9), тромбоцитопения (n=6), нейтропения (n=3). Дебют с билинейной цитопении у 6 больных (21%), панцитопении у — 5 (17%). Медиана возраста дебюта — 13,9 года (0 — 43 г.), у 12 пациентов дебют в возрасте старше 18 лет. Медиана времени от дебюта до гистологической верификации костномозговой недостаточности — 1,2 года (0–26 лет). У 20 пациентов (69%) гистологическая картина соответствовала апластической анемии (АА), у 3 (10,5%) — гипоклеточному варианту миелодиспластичекого синдрома (МДС), у 5 (17%) — красноклеточной аплазии, 1 пациент (3,5%) имел нормоклеточный костный мозг с минимальными признаками дисмегакариоцитопоэза. Первично заболевание у 8 (28%) пациентов расценивалось как иммунная тромбоцитопения, у 7 (24%) как приобретенная АА, у 5 (17%) как МДС-рефрактерная анемия, у 9 (31%) была заподозрена ККМН. Комбинированную иммуносупрессивную терапию антитимоцитарным иммуноглобулином в сочетании с циклоспорином А (ЦсА) получили 5 пациентов (17%), монотерапию ЦсА — 3 (10%). Медиана возраста верификации ККМН — 24 года (6 мес. — 51 год), в 18 (62%) случаях диагноз установлен в возрасте старше 18 лет. Отягощенный семейный анамнез имели 13 (45%) пациентов. Все пациенты имели аномалии фенотипа, среднее количество стигм дизэмбриогенеза — 9 (1–15). Среди пациентов с АФ у 4 (57%) положительные тесты с диэпоксибутаном или митомицином С, у 2 (28,5%) — отрицательные, 1 пациенту исследования не проводились. Среди пациентов с ВДК у 7 (70%) методами ОТ-ПЦР или Flow-FISH выявлено укорочение теломер, 2 (20%) имели нормальную длину, 1 пациенту исследование не проводилось. Генетическое подтверждение заболевания методом секвенирования нового поколения проведено 22 (76%) пациентам. Медиана времени от дебюта до постановки ККМН составила 7 лет (0,1–26,1 лет).

Заключение. На этапе верификации костномозговой недостаточности всем пациентам необходима дифференциальная диагностика между конституциональными и приобретенными формами вне зависимости от возраста. Сбор семейного анамнеза, физикальные и доступные инструментальные методы обследования позволяют заподозрить, а новые высокоспецифичные молекулярно-генетические исследования верифицировать ККМН.

Куликов С. М., Чабаева Ю. А., Привалов С. Н., Малолеткина Е. С., Лазарева О. В., Паровичникова Е. Н.

МОЖНО ЛИ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ДАННЫЕ ТЕРРИТОРИАЛЬНЫХ ФОНДОВ ОБЯЗАТЕЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ (ТФОМС) ДЛЯ МОНИТОРИНГА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Внедрение автоматизированных информационных систем в сфере здравоохранения предоставило возможность анализа достоверной статистической информации на всех уровнях управления. Открытыми источниками данных для определения показателей работы гематологической службы являются агрегированные формы статистического наблюдения (ФФСН) № 7 и 12, которые не отражают оперативную информацию о заболеваниях системы крови (ЗСК). В рамках реализации федерального проекта «Развитие сети НМИЦ» была проведена методическая работа с ТФОМС Центрального федерального округа (ЦФО) РФ в качестве пилотного проекта по получению и объективизации информации, хранящейся в их базах данных (БД).

Цель работы. Сбор, анализ полноты и полезности информации БД ТФОМС ЦФО РФ. Разработка методов обработки данных ТФОМС для статистического анализа учета и мониторинга пациента, сведений о его перемещении между медицинскими организациями (МО).

Материалы и методы. Губернаторам субъектов ЦФО было направлено 18 запросов о предоставлении ТФОМС информации, установленной требованиями Общих принципов

построения и функционирования информационных систем и порядка информационного взаимодействия в сфере обязательного медицинского страхования (ОМС), утвержденных приказами ФОМС от 7 апреля 2011 г. № 79 и от 29 ноября 2018 г. № 260, об оказанной медицинской помощи пациентам с ЗСК (С81-С96, D45-D47, D50-D89, E75.2, E80.0, E80.2, E83.0, E83.1, M31.1 МКБ-10). Деперсонифицированные первичные данные по обращениям профильных больных в МО региона прислали 14 из 18 ТФОМС ЦФО. Файлы в формате XML содержали: регистрационные данные, наименование МО, отделения, где оказана медицинская помощь, специальность врача, даты обращения и др. Персональные данные пациентов (паспортные данные, номер полиса ОМС) в исходном файле не содержались, в качестве индексов для связи информации были использованы внутренние порядковые номера и закодированные ID пациента. Для обработки и преобразования данных использовали систему статистического анализа SAS 9.4 TS Level1M6 и картирования XML-данных SAS XML Mapper.

Результаты и обсуждение. Данные ТФОМС обладают полнотой и дают возможность описать/оценить схему регистрации и маршрутизации больных в субъектах ЦФО в динамике, что позволяет получить ценную статистическую информацию: распределение по диагнозам ЗСК в регионе и отдельно по МО, характеристики частоты визитов больных ЗСК в МО и их перемещений между МО в анализируемый период. Полученная информация позволяет также оценить характеристики МО региона, их специализацию, оценить время пребывания пациентов с ЗСК в МО, проследить полученные медицинские услуги с момента первичного обращения в клинику до момента выписки, объем оказанных услуг и затраченное при этом время пациента.

Заключение. Учет медицинских данных, мониторинг и построение пути перемещения пациента между МО в перспективе дает возможность проводить долговременное наблюдение за целевой популяцией пациентов с ЗСК и может быть использован для оптимизации работы системы здравоохранения субъектов РФ.

Курникова Е. Е., Кумукова И. Б., Гарлоева Ю. Н., Трахтман П. Е.

АДАПТИВНАЯ СТРАТЕГИЯ МОБИЛИЗАЦИИ И АФЕРЕЗА ГСК У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Обеспечение пациентов качественным клеточным продуктом, содержащим достаточную дозу гемопоэтических предшественников, является важным аспектом успеха аутологичной ТГСК у пациентов со многими злокачественными опухолями. Золотой стандарт источника ГСК — клетки, собранные после мобилизации из периферической крови. Однако для многих пациентов, в том числе для детей, сбор достаточной дозы ГСК остается сложной задачей.

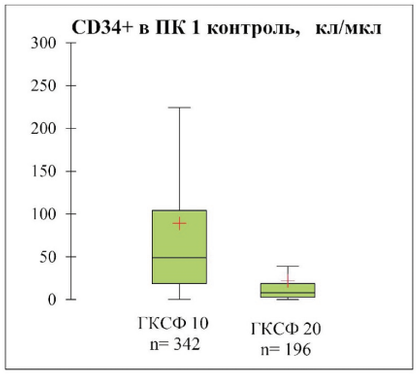
Цель работы. Продемонстрировать влияние адаптации стратегии работы с пациентом на общий результат мобилизации и афереза.

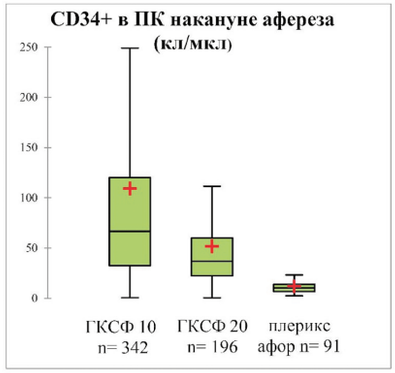
Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ процедур за период с марта 2012 г. по июль 2021 г. Включено 553 пациента, характеристики в таблице. Мобилизация ГКСФ 10 мкг/кг/день начиналась во время выхода из аплазии. Контроль числа $CD34^+$ клеток начинался с 3-го дня мобилизации вплоть до дня афереза. Увеличение дозы ГКСФ до 20 мкг/кг/день предусматривалось как для пациентов с плохими темпами мобилизации ($CD34^+$ клеток в ПК <15/мкл), так и для пациентов с хорошими темпами мобилизации, если лейкоцитов было ≤ $10x10^6$/мл. Плериксафор добавлялся на 4–5–6-й день мобилизации, если 5/мкл <$CD34^+$<15/мкл, либо субоптимальным мобилизатором по индивидуальным показаниям.

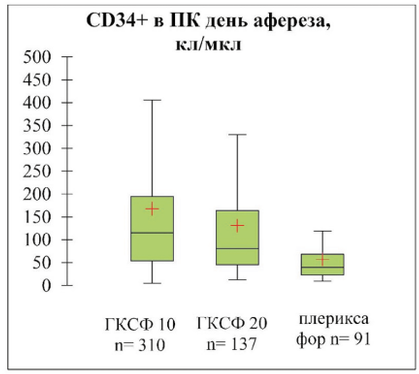
Результаты и обсуждение. Всего было выполнено 577 попыток мобилизации ГСК у 533 детей. Старт после завершения блока ХТ 18 дней (6–26), 19 пациентов steady state. В 39 случаях аферез не состоялся: в 3 случаях из-за развития осложнений, в 36 случаях из-за неэффективной мобилизации — медиана $CD34^+$ клеток в ПК 1,3 кл/мкл (0–13). В 538 случаях аферез состоялся. После 1 контроля $CD34^+$ клеток в ПК в 342 случаях продолжена стимуляция ГКСФ 10 мкг/кг — медиана $CD34^+$ составила 47 кл/мкл (0–1337), медленные темпы мобилизации с числом $CD34^+$ <15 кл/мкл n=37. В 196 случаях доза ГКСФ была эскалирована до 20 мкг/кг — медиана $CD34^+$ 8 (0–267), <15 кл/мкл n=76. Кратность прироста $CD34^+$ клеток за период мобилизации у пациентов после эскалации дозы ГКСФ была выше в 3 раза, медиана составила 4,99 раза (0,78–127) против 1,64 (0,46–56), p-value 0,0001. Накануне афереза был добавлен плериксафор в 91 случае. Из группы ГКСФ 10 мкг/кг n=32, из группы ГКСФ 20 мкг/кг n=59, медиана $CD34^+$ 10 кл/мкл (2–46). Ко дню афереза максимальную кратность прироста $CD34^+$ демонстрируют пациенты с комбинированной мобилизацией ГКСФ+ плериксафор — 3,8 раза (0,7–23,3). У пациентов ГКСФ 20 мкг/кг медиана прироста 2,2 раза (0,7–46,1), ГКСФ 10 мкг/кг — 1,5 раза (0,5–44,3), p-value 0,0001. В результате

Таблица 1. Основные характеристики пациентов

Всего	n=533
Пол	
мальчики	n=315
девочки	n=261
Возраст	
Медиана (диапазон)	6 лет (5 мес — 17 лет)
Младенческий возраст (>1 г)	17 (3%), 6 мес. (5–10 мес.)
Младший детский возраст (1–3 г)	120 (22,5%), 2 г (1,0–2,9 г)
Детский возраст (3–12 л)	212 (40%), 5 л (3,0–11 л)
Подростковый возраст (12–18 л)	184 (34,5%), 15 л (12–17 л)
Масса тела (кг)	
Медиана (диапазон)	20,3 (5,7–132)
< 9 кг	n=19 (3,5%)
9–15 кг	n=160 (30%)
≥ 15 кг	n=354 (66,5%)
ОЦК (мл)	
Медиана (диапазон)	1535 (520–8329)
Диагнозы	
Нейробластома	n=234 (44%)
Лимфома Ходжкина	n=77 (14,4%)
Саркома Юинга	n=75 (14%)
НХЛ	n=65 (12,2%)
ГКО	n=33 (6,2%)
Нефробластома	n=24 (4,5%)
Медуллобластома	n=17 (3,2%)
ОПЛ	n=8 (1,5%)







изменения стратегии мобилизации разница медиан CD34+ клеток в ПК между группами ГКСФ 10 мкг/кг и ГКСФ 20 мкг/кг сократилась с 6-кратной до 1,4 раза, а у пациентов после добавления плериксафора до 3-кратной (рис. 1). По результатам мобилизации <20 кл/мкл в день афереза оказалось у 31 пациента. Плохим мобилизаторам были выполены аферезы большого объема. Параметры и результаты аферезов приведены в таблице 2. 44 пациентам потребовались повторные аферезы.

Заключение. Опираясь на контрольные измерения числа CD34+, адаптация стратегии мобилизации и афереза позволила достичь цели сбора ГСК у 522 пациентов. Только в 1 случае не удалось собрать минимальную допустимую дозу 2x10*6/кг CD34+ клеток.

Таблица 2. Основные параметры и результаты аферезов у «хороших» и «плохих» мобилизаторов

	ГКСФ, ХМ, n=433	ГКСФ, ПМ, n=14	ГКСФ + плериксафор, ХМ, n=74	ГКСФ + плериксафор, ПМ, n=17
$CD34^+$ НА, (кл/мкл)	56 (1–1331)	16 (6–20)	11 (3–46)	7 (2-23)
$CD34^+$, в ДА, (кл/мкл)	104 (20–1537)	14 (5–19)	49 (20–406)	15 (9-19)
NC/кг ($x10^8$/кг)	11,1 (2,2–46)	12,9 (3,9–27,3)	14,8 (6,9–40,2)	14,8 (7,5–30)
доза $CD34^+$, ($x10^6$/кг)	13,4 (2,3–120)	2,6 (0,9–4)	6,7 (1,7–49,9)	2,5 (1,4–3,6)
обработано ОЦК	2,7 (0,8–6,7)	3,45 (1,6–4,6)	3,4 (2–5)	3,9 (2,5–5)
Продолжительность, мин	281 (100–591)	330 (211–599)	341 (118–558)	342 (262–558)
SVA	n=104	n=1	n=5	n=0
MVA	n=162	n=2	n=14	n=1
LVA	n=160 38	n=8 78	n=51 74	n=14 94
XLVA	n=6	n=3	n=4	n=2
CE2, %	64 (24–156)	79 (57–109)	53 (29–110)	60 (37–110)
$CD34^+ < 2 x10^6$/кг	n=0	n=2 (14,3%)	n=1 (1,4%)	n=4 (23,5%)
$CD34^+$ 2–5 $x10^6$/кг	n=40 (9,2%)	n=12 (85,7%)	n=28 (37,8%)	n=13 (76,5%)
$CD34^+$ 5–10 $x10^6$/кг	n=114 (26,3%)	n=0	n=30 (40,5%)	n=0
$CD34^+$ ≥10 $x10^6$/кг	n=279 (64,5%)	n=0	n=15 (20,3%)	n=0

Лавришинец К. А., Двирнык В. Н., Захарько Е. И., Рыбкина Е. Б., Дрокова Д. Г., Наумова И. Н., Гаврилина О. А., Фидарова З. Т., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.

ИЗМЕНЕНИЯ ИММУНОФЕНОТИПА БЛАСТНЫХ КЛЕТОК В РЕЦИДИВЕ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Популяция бластных клеток в рецидиве острого лейкоза (ОЛ), как правило, относится к той же линии дифференцировки, что и в дебюте заболевания. Однако, в ряде случаев наблюдается изменение экспрессии отдельных антигенов, смена иммуноподварианта ОЛ (для лимфобластных лейкозов) и, более редкое явление, смена линейной принадлежности лейкоза. Смена линейной дифференцировки лейкоза («переключение» фенотипа, lineage switch) — явление, при котором бластные клетки в рецидиве заболевания характеризуются морфологическими, цитохимическими и иммунологическими критериями линии дифференцировки, отличной от таковой в дебюте заболевания. Механизм «переключения» фенотипа в настоящее время остается до конца неясным, и для его объяснения было предложено несколько моделей, основанных на высокой пластичности гемопоэтических клеток-предшественниц. К потенциальным механизмам смены линейной принадлежности бластных клеток относят присутствие нормальных бипотенциальных и олигопотенциальных клеток-предшественниц в костном мозге, клеточное репрограммирование и дедифференцировку опухолевых клеток, клональную селекцию и лейкоз из клеток донора.

Цель работы. Определить частоту встречаемости изменений иммунофенотипа бластных клеток методом проточной цитофлюориметрии в рецидиве острого лейкоза.

Материалы и методы. В Централизованной клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России методом проточной цитофлюориметрии исследованы и проанализированы образцы костного мозга 54 пациентов в дебюте и рецидиве острого лейкоза (17 пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), 19 — с В-лимфобластным лейкозом (В-ОЛЛ), 18 — с Т-лимфобластным лейкозом (Т-ОЛЛ). Иммунофенотипическая диагностика проводилась методом 10-цветной проточной цитофлюориметрии (цитометр BD FACS Canto II).

Результаты и обсуждение. Изменение экспрессии отдельных антигенов наблюдалось в 12 из 17 случаев рецидивов ОМЛ (70,6%), 8 из 19 случаев (42,1%) В-ОЛЛ и 8 из 18 случаев (44,4%) Т-ОЛЛ. Смена иммуноподварианта ОЛ отмечалась только у 2 пациентов с В-ОЛЛ (переход BIII-варианта ОЛ в BII-ОЛЛ и BII-варианта ОЛ в BI-ОЛЛ). Смена линейной дифференцировки бластных клеток была выявлена в 5 из 54 (9,3%) случаев всех рецидивов острых лейкозов. У 1 пациента наблюдалось «переключение» острого монобластного лейкоза в острый лейкоз со смешанным иммунофенотипом (TIV/M) в первом рецидиве и в TIV-лимфобластный лейкоз — во втором рецидиве; у двух пациентов отмечалась смена В-линейной дифференцировки бластных клеток на миелоидную и в 2 случаях было выявлено «переключение» во втором рецидиве Т-ОЛЛ на острый мегакариобластный лейкоз и истинный эритролейкоз соответственно.

Заключение. Изменение экспрессии отдельных антигенов наблюдалось в 70,6% рецидивов ОМЛ, в 42,1% и 44,4% рецидивов В-ОЛЛ и Т-ОЛЛ соответственно. Смена иммуноподварианта ОЛ отмечалась только в рецидивах В-ОЛЛ в 10,5% случаев. «Переключение» иммунофенотипа ОЛ было выявлено в 9,3% случаев всех рецидивов острых лейкозов. Для выявления изменений иммунофенотипа бластных клеток иммунофенотипирование как в дебюте острого лейкоза, так и в рецидиве должно проводиться с использованием многоцветной проточной цитометрии и полноценных диагностических панелей.

Лазарева О. В., Малолеткина Е. С., Куликов С. М., Чабаева Ю. А., Цыба Н. Н., Гармаева Т. Ц., Паровичникова Е. Н.

ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ РЕГИСТРАЦИИ И УЧЕТА ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (РФ)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Обеспечение полноценной регистрации и статистического учета больных заболеваниями системы крови становится все более и более актуальным в связи с распространенностью и социальной значимостью патологии среди населения. Однако официальные статистические сведения не отражают реальной ситуации ввиду отсутствия нозологически специфических форм статистического учета, а также уникального/единого инструмента учета заболеваний системы крови (ЗСК).

Цель работы. Разработать и внедрить концепцию отраслевой системы учета, регистрации и мониторинга больных ЗСК опухолевого и неопухолевого генеза.

Материалы и методы. Необходимость разработки и внедрения концепции отраслевой системы учета больных ЗСК обусловлена отсутствием единой государственной системы сбора статистических данных о ЗСК (регистра), нозологически специфических форм федерального статистического наблюдения, различием информации территориальных фондов обязательного медицинского страхования (ТФОМС) субъектов РФ, сведений регистров «14 ВЗН» и «Орфанных заболеваний», вертикально интегрированной медицинской информационной системы (ВИМИС) «Онкология» и информацией, предоставляемой главным внештатным специалистом-гематологом (ГВС) субъекта РФ (таблица Excel, журнал учета больных ЗСК, картотека, архив медицинской документации).

Результаты и обсуждение. Проведение комплексной оценки представленных доступных источников данных показало неадекватность наполнения в отношении разнородной информации различной по процедурам и форматам сбора сведений о больных ЗСК: ФФСН 7 содержит только верхний уровень агрегированных данных о числе зарегистрированных опухолевых ЗСК, ФФСН 12 — учитывает также выборочно неопухолевые ЗСК, соответствующие кодам D50-D89, D50-D64, D60-D61, D65-D69, D66-D68, D80-D89, E75.2 МКБ-10; отсутствуют сведения о смертности по указанным группам. Информация раковых регистров (РР) субъектов РФ, а также ВИМИС «Онкология» не в полной мере охватывает популяцию профильных пациентов по причине организационных недоработок взаимодействия специалистов гематологической и онкологической службы. Кроме того, информация РР не является оперативной и требует постоянной верификации. База данных ТФОМС учитывает случаи оказания услуги, т.е. окончательный диагноз не отражает/не соответствует реальной сущности болезни/состояния здоровья пациента, а формируется для оплаты по более выгодному тарифу, т.е. не может быть достоверным источником данных о целевой популяции пациентов с ЗСК. Официальные регистры, утвержденные Минздравом России («14 ВЗН» и «Орфанных заболеваний»), содержат только селектированные по определенным признакам списки больных с ЗСК.

Заключение. Все пациенты с ЗСК подлежат диспансерному учету и пожизненному наблюдению. Для этого необходимо создание и развитие инструмента регистрации и учета больных ЗСК с применением автоматизированных процедур пополнения и обогащения сведений о профильных больных из всех доступных представленных источников данных. При этом ГВС субъекта должен выполнять роль эксперта, ответственного за учет, диспансерное наблюдение и полноту сведений о профильных пациентах ЗСК субъекта РФ.

Латышев В. Д., Чавынчак Р. Б., Авербух О. М., Ковригина А. М., Лукина Е. А.

ТЕРАПИЯ ТРАМЕТИНИБОМ ПРИ ГИСТИОЦИТОЗЕ ИЗ КЛЕТОК ЛАНГЕРГАНСА И БОЛЕЗНИ ЭРДГЕЙМА – ЧЕСТЕРА У ВЗРОСЛЫХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Гистиоцитозы — гетерогенная группа редких заболеваний, характеризующаяся патологическим накоплением клеток моноцитарно-макрофагального ряда в различных органах и тканях с наличием выраженного воспалительного компонента в очагах поражения. Согласно последнему пересмотру классификации гистиоцитозов [Emile, 2016] гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) и болезнь Эрдгейма — Честера (БЭЧ) были объединены в группу «L». Стандартная терапия гистиоцитозов у взрослых больных на данный момент не разработана, а химиотерапевтические режимы не всегда позволяют достичь стойкого эффекта и зачастую сопровождаются тяжелыми осложнениями. Открытие конститутивной активации MAPK-сигнального пути при гистиоцитозах группы «L» открывает возможность применения таргетных препаратов из группы ингибиторов тирозинкиназ у пациентов с ГКЛ и БЭЧ.

Цель работы. Оценить эффективность применения ингибитора МЕК-киназ — траметиниба у пациентов с ГКЛ и БЭЧ.

Материалы и методы. Монотерапию траметинибом получали четверо пациентов: двое с БЭЧ, один с ГКЛ и один пациент со смешанной формой (ГКЛ+БЭЧ). Соотношение мужчин и женщин составило 1:3. Подробная характеристика пациентов представлена в таблице. Стартовая доза траметиниба составила 1 мг/сутки. Эффективность терапии оценивалась на основании изменения объема очагов/инфильтратов относительно исходного значения, а также на основании изменения концентрации С-реактивного белка (СРБ) до и после начала терапии. Оценку проводили с помощью визуализирующих методов, включавших КТ, МРТ, ПЭТ-КТ. Исследование концентрации СРБ проводилось стандартизованным иммунотурбодиметрическим методом.

Результаты и обсуждение. Медиана наблюдения составила 10,5 месяца. Подробные данные по эффективности представлены в таблице. Ответ на терапию отмечен у всех (n=4) больных. Отмечалось выраженное снижение СРБ у троих больных уже через 2 недели терапии траметинибом. Нежелательные явления отмечены у 2/4 (50%) больных и потребовали коррекции режима терапии.

Заключение. Монотерапия траметинибом позволила достичь выраженного положительного эффекта в отношении основных клинических проявлений заболевания у 4 больных с гистиоцитозами из группы «L», что дает основание для продолжения клинических исследований эффективности ингибиторов МЕК-киназ на большей выборке больных с ГКЛ и БЭЧ.

№	Пол, возраст	Диагноз	Объем поражения исходно	Эффективность терапии	Предыдущие линии терапии	СРБ, мг/л		Срок наблюдения, мес
						До терапии	Через 15 дней терапии	
1	М, 33	БЭЧ	Псевдотумор предсердий, правого желудочка; парааортальный инфильтрат	Уменьшение размеров всех инфильтратов	Интерферон-альфа 2b	5,6 мг/л	N/A	14
2	Ж, 36	ГКЛ+БЭЧ	Паранефральные и, ретроорбитальные инфильтраты; поражение кожи и слизистых	Полный регресс кожно-слизистого поражения, уменьшение размеров инфильтратов всех локализаций	Полихимитерапия (метотрексат, циклофосфан, винкристин, цитарабин); интерферон; ленанлидомид	12,5 мг/л	3,5 мг/л	8
3	Ж, 38	БЭЧ	Массивная паранефральная инфильтрация с распространением в малый таз	Уменьшение размеров инфильтрата	Нет	126 мг/л	7,5 мг/л	13
4	Ж, 53	ГКЛ	Многоочаговое поражение костей, слизистых половых органов и кишечника, несахарный диабет	Регресс поражения слизистых, уменьшение размеров костных очагов	Винбластин+ преднизолон, интерферон, вемурафениб	65 мг/л	8,5 мг/л	4

Ломаиа Е. Г.[1], Шуваев В. А.[2,3], Мартынкевич И. С.[2], Фоминых М. С.[2,4], Ефремова Е. В.[2], Керсилова А. Е.[2,3], Пошивай А. А.[2], Карягина Е. В.[5], Ильина Н. В.[5], Дорофеева Н. В.[6], Медведева Н. В.[6], Климович А. В.[6], Шнейдер Т. В.[7], Степанова С. А.[7], Сиордия Н. Т.[2], Сбитякова Е. И.[2], Лазорко Н. С.[1], Точеная Е. Н.[1], Заммоева Д. Б.[1], Мерзликина О. В.[1], Читанава Т. В.[1], Матвиенко Ю. Д.[1], Зарицкий А. Ю.[1]

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ В ТРЕТЬЕЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЫ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

[1]ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург; [2]ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России»; [3]ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы»; [4]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; [5]Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская больница № 15»; [6]Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская больница № 31»; [7]ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»

Введение. При неудаче терапии двумя ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) в хронической фазе (ХФ) хронического миелолейкоза (ХМЛ) рекомендуется выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Однако при назначении

ИТК в третьей линии терапии (ИТК3) часть пациентов достигает оптимальный ответ, и для этой группы больных лекарственная терапия может быть альтернативой алло-ТГСК.

Цель работы. Определить факторы благоприятного прогноза достижения полного цитогенетического (ПЦГО) на ИТК3.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 73 пациента (мужчин n=26 (35%)) в ХФ ХМЛ, получающих ИТК3. На момент начала ИТК3 медиана возраста составила 51 (25–88) год. Статистический анализ частот каждого признака, оценка общей выживаемости выполнены с использованием метода χ^2, метода Каплан — Майер с помощью программного обеспечения SPSS 23.0. Анализ данных и предиктивное моделирование проводились с использованием среды для статистических вычислений R.

Результаты и обсуждение. В качестве ИТК3 43 (59%), 18 (25%), 9 (12%) и 3 (4%) получали дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб, понатиниб соответственно. К моменту сбора данных медиана длительности ИТК3 составила 14 (1–120) мес. Пациенты были разделены на группы в зависимости от глубины исходного ответа: группа 1 — пациенты без ПГО на момент начала ИТК3 (27 пациентов); группа 2 — пациенты с ПГО, но без какого-либо ЦГО на момент начала ИТК3 (24 пациента); группа 3 — пациенты с каким-либо ЦГО на момент ИТК3 (22 пациента). В группе 1 ПГО был достигнут у 19/27 (70,3%) пациентов, какой-либо ЦГО достигнут в 11/19 (58%) случаев. Время до достижения наилучшего ответа — 5 (1–25) мес. Во второй группе ЦГО был достигнут у 10/24 (42%). Частота ПЦГО в 2 группах составила 8/51 (16%), на последнем визите ПЦГО сохранили 3/8 (27%). При сравнении группы 1 и группы 2 ПЦГО был достигнут с одинаковой частотой 4/27 (группа 1), 4/24 (группа 2) p>0,05. В группе 3 углубили ЦГО 14/22 (63%) при медиане до достижения ответа 3 (1–15) мес. Частота достижения большого цитогенетического ответа, ПЦГО, большого молекулярного ответа представлена на рис. 1. Трансформация в фазу акселерации или бластного криза возникла у 13/73 (17%): 10 пациентов в группе 1 и 3 пациента в группе 2. В общей группе умерло 19/73 (26%) пациентов: 11 — в связи с прогрессированием ХМЛ, 3 — после алло-ТКМ и 5 — по другим причинам. На основании результатов, полученных при проведении одно- и многофакторного анализов, нами была предложена балльная система оценки достижения ПЦГО на ИТК3 (см. табл.). В зависимости от суммы баллов пациенты разделены на три группы риска; низкий риск (≤9 баллов), промежуточный риск (10–15 баллов) и высокий риск (≥16 баллов). Пациенты группы высокого риска значительно реже достигали ПЦГО на ИТК3 по сравнению с группой промежуточного риска (1/24 (4%) vs 7/27 (26%), p=0,033), группа промежуточного риска показала значительно худшие результаты по сравнению с группой низкого риска (7/27(26%) vs 14/22(64%), p=0,008). См. рис. 2.

Таблица. Система оценки факторов риска достижения ПЦГО

Предиктор	Балл
Возраст на момент начала ИТК 3 линии (каждые 10 лет)	1
Отсутствие ЦГО на 1/2 линиях	8
Отсутствие ЦГО перед ИТК 3 линии	7

Заключение. Наличие ЦГО когда-либо на терапии ИТК первой и второй линий перед третьей линией является благоприятным фактором для отдаленных результатов терапии ИТК3 в ХФ ХМЛ.

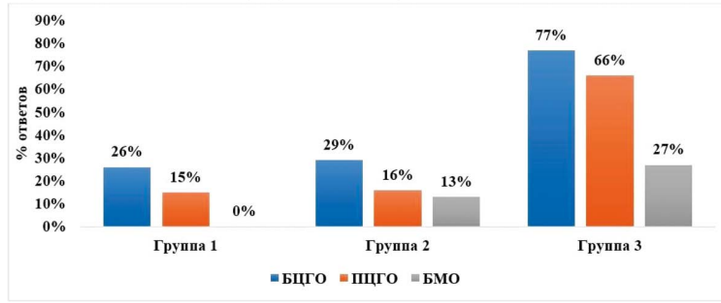


Рис. 1. БЦГО, ПЦГО, БМО на терапии ИТК3 в разных группах



Рис. 2. Частота достижения ПЦГО на ИТК3 в зависимости от группы риска

Лучкин А. В., Михайлова Е. А., Фидарова З. Т., Абрамова А. В., Гальцева И. В., Троицкая В. В., Давыдова Ю. О., Капранов Н. М., Никифорова К. А., Паровичникова Е. Н.

ДЛИНА ТЕЛОМЕР У БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ КАК МАРКЕР ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ И ВОЗМОЖНОГО РАЗВИТИЯ КЛОНАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Основным механизмом развития идиопатической апластической анемии (АА) является иммунная агрессия, направленная на клетки-предшественники гемопоэза. Также активно изучается влияние генетических дефектов на развитие заболевания. Укорочение длины теломер (ДТ) у больных АА может быть причиной плохого ответа на иммуносупрессивную терапию (ИСТ), повышенного риска клональной трансформации.

Цель работы. Оценка изменения длины теломер в динамике у больных АА на фоне ИСТ.

Материалы и методы. Относительная и абсолютная длина теломер (ОДТ/АДТ) была определена методом «flow-FISH» в мононуклеарах крови больных АА до начала ИСТ (n=40). Распределение мужчин и женщин 21/19. Медиана возраста больных составила 28 (17–63) лет. Нетяжелая форма (НАА) выявлялась у 23 больных (58%), тяжелая (ТАА) — у 17 (42%). ПНГ-клон выявлен в 80%. У части больных ДТ также исследовалась в клетках костного мозга (n=20). Группу контроля составили здоровые доноры (n=32). Укорочение ДТ определялось как значение, соответствующее нижнему десятому процентилю контроля соответствующего возраста. В динамике исследовалась ДТ на фоне ИСТ (антитимоцитарный глобулин/циклоспорин). Для выявления хромосомных аберраций использовалось кариотипирование клеток костного мозга и FISH-исследование. Достоверность отличий оценивали по t-критерию Стьюдента и U-критерию Манна — Уитни.

Результаты и обсуждение. Отмечено, что ДТ зависела от возраста как у здоровых доноров, так и у больных АА (рис.). При исследовании ДТ в клетках крови и костного мозга не было обнаружено достоверно значимых различий (Me АДТ: 11,6 п.н. vs 10,8 п.н.). ДТ у больных АА

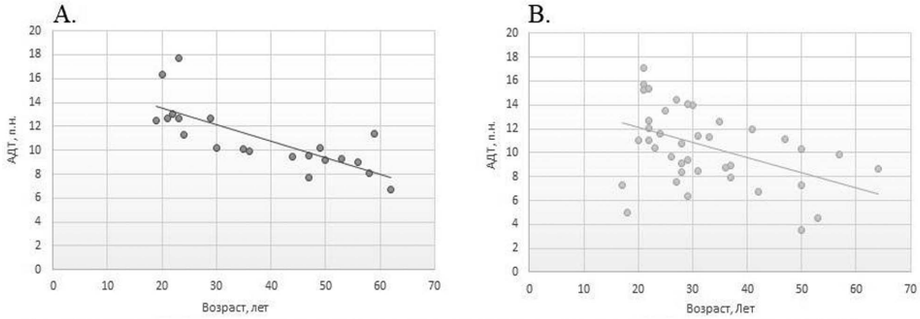


Рис. Изменение длины теломер в зависимости от возраста у здоровых доноров (А) и больных АА (В)

была сопоставима с таковой у доноров (Me АДТ: 10,6 (3,6–20,1) п.н. vs 10,2 (5,1–16,5) п.н.)) (p=0,76). У больных с ТАА ДТ была ниже по сравнению с НАА (Me АДТ: 11,09 п.н. vs 10,09 п.н.), однако различия не являются значимыми (p=0,63). У 7 больных (17,5%) выявлено укорочение ДТ до начала лечения, что ассоциировалось с плохим ответом на ИСТ: к +3 месяцу ГУ было получено в 2 из 7 (29%) случаев, а в группе больных с нормальной ДТ — у 21 из 33 (64%) (p=0,06). Ни у одного больного с короткими теломерами не была достигнута ремиссия АА к +3 месяцу (против трех в контрольной группе). К +6 месяцу также определялась тенденция к снижению частоты ГУ в группе с укорочением ДТ по сравнению с остальными (60% (3/5) vs 80% (20/25)) (p=0,22). Выявлены различия и в частоте достижения ремиссии к +6 месяцу: 20% (1/5) vs 48% (12/25) соответственно (p=0,1). В 6 из 40 (15%) случаев на фоне проведения ИСТ отмечалось появление хромосомных аберраций. В 5 из них выявлено выраженное снижение ДТ в динамике (>20%). У больной № 3 отмечалось незначительное укорочение теломер. Однако в этом случае уже до начала ИСТ определялось клональное кроветворение (трисомия 8). Таким образом, укорочение теломер в динамике ассоциировано с развитием клональной эволюции. При этом изначально у этих больных может определяться нормальная ДТ (табл.).

Заключение. Изучение динамики ДТ играет важную роль как в оценке возможной прогрессии АА (клональной эволюции), так и в прогнозировании эффективности ИСТ с целью определения оптимальных алгоритмов лечения.

Таблица. Изменение ДТ в динамике у больных АА по мере развития клонального кроветворения

Больной, возраст	А.Д.Т. (п.н.) до лечения	А.Д.Т. (п.н.) при выявлении клональных нарушений	Степень укорочения ДТ	Выявленная хромосомная аберрация	Срок развития клональных нарушения от начала ИСТ (мес.)
1. 24 года	20,06	14,53 ↓	27%	-7 (моносомия)	3
2. 50 лет	10,31	7,61 ↓	26%	-7	24
3. 20 лет	11,06	10,88=	1,2%	-7 (ранее +8)	3 / 12
4. 23 года	10,38	7,68 ↓	26%	-7	3
5. 37 лет	7,91	5,32 ↓	23%	-7	6
6. 36 лет	8,78	6,59 ↓	25%	+8 (трисомия)	3

Магомедова А. У.

МНОГОЦЕНТРОВОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ (СРАВНИТЕЛЬНОЕ) ОТКРЫТОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММ R-DA-EPOCH-21 И R-MNHL-BFM-90 ± ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У НЕЛЕЧЕНЫХ ПАЦИЕНТОВ *DE NOVO* ДИФФУЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ С ПРИЗНАКАМИ ПЛОХОГО ПРОГНОЗА – ПРОТОКОЛ ДВККЛ-2015. WWW.CLINICALTRIALS.GOV NCT02842931

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Данные рандомизированных исследований последних 20 лет, где в индукции применяли R (G)-CHOP и CHOP-подобные курсы, показали, что 3-летняя общая (ОВ) и бессобытийная (БСВ) выживаемость больных ДВККЛ составляет от 40,6 до 78,1% и от 32,5 до 70% соответственно, в группе высокого риска еще ниже.

Цель работы. Оценить эффективность и сравнить токсичность терапии R-mNHL-BFM-90 ± ауто-ТГСК и R-DA-EPOCH-21 ± ауто-ТГСК у взрослых больных ДВККЛ.

Материалы и методы. С февраля 2015 г. по 30 июня 2021 г. рандомизированы 140 больных из 13 учреждений России. Критерии включения: впервые диагностированная ДВККЛ, неспецифицированная (NOS), промежуточный и высокий риск по AaIPI, возраст 18–60 лет. Критерии невключения: любые другие диагнозы. Диагноз устанавливали согласно критериям ВОЗ 2008 и 2017 гг. Характеристика больных представлена в табл. 1. Анализ эффективности терапии проведен в 2 этапа: первый этап — проанализировали всех больных, на втором — только тех, у кого после слепого пересмотра диагнозов в референс-лаборатории ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России подтвердился диагноз ДВККЛ. В табл. 2 представлены результаты пересмотра диагнозов. Характеристика больных второго этапа анализа представлена в табл. 3. Протокол лечения: Больные получили 1–3 дня предфазу. Курс R-mNHL-BFM-90: 6 циклов с ритуксимабом: A-B-A-B-A-B; R-mNHL-BFM-90 + ауто-ТГСК: 6 курсов+R-BEAM-ауто-ТГСК на 7-й день. Курс R-DA-EPOCH: проводили 6 циклов. Курс R-DA-EPOCH + ауто-ТГСК: 6 курсов + R-BEAM — ауто-ТГСК на 7-й день. Первичные конечные точки — ПР, частичная ремиссия (ЧР), прогрессия и летальность. Вторичные конечные точки — ОВ и БСВ.

Результаты и обсуждение. После первого этапа анализа исключены 14 больных. Второй этап анализа. Из 54 больных на терапии R-DA-EPOCH-21 ± ауто-ТГСК ПР достигнута у 35 (64,8%), ЧР — у 8 (14,8%), прогрессия — у 5 (9,2%), летальность — 3 (5,5%) и продолжается лечение у 3 (5,5%) больных. Из 62 пациентов на R-mNHL-BFM-90 ± ауто-ТГСК ПР достигнута у 59 (95,2%), ЧР и прогрессии не было, летальность — у 2 (3,2%), у 1 (1,6%) продолжается лечение. Вероятность получения ПР в группе высокого риска на R-mNHL-BFM-90 ± ауто-ТГСК составила 94%, на R-DA-EPOCH-21 ± ауто-ТГСК-68% (p=0,0072) (рис. 1). Четырехлетняя ОВ больных в группе высокого риска на R-mNHL-BFM-90 ± ауто-ТГСК составила 95% на R-DA-EPOCH-21 ± ауто-ТГСК- 79% (p=0,0402) (рис. 2). БСВ в группе высокого риска на R-mNHL-BFM-90 ± ауто-ТГСК составила 88%, на R-DA-EPOCH-21 ± ауто-ТГСК — 51% (p=0,0002) (рис. 3).

Заключение. Эффективность терапии R-mNHL-BFM-90 в группе высокого риска существенно выше, чем R-DA-EPOCH-21: частота вероятности достижения ПР, 4-летняя ОВ и БСВ составила 94, 94 и 88%, против 68, 79 и 51% соответственно (p=0,0072, 0,04 и 0,0004). Токсичность блоковой терапии приемлема (рис. 4).

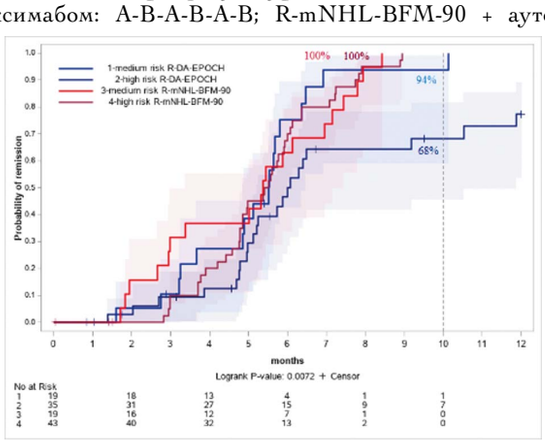


Рис. 1. Вероятность получения ПР у больных (2-й этап анализа)

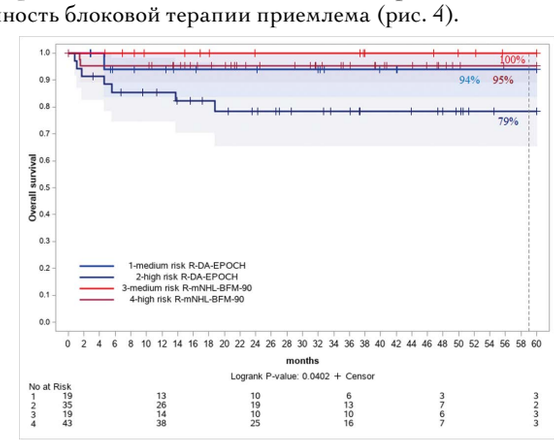


Рис. 2. Общая выживаемость больных ДВККЛ (2-й этап анализа)

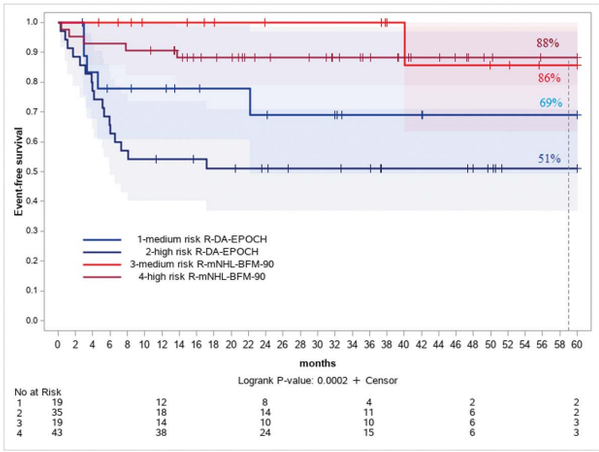


Рис. 3. Бессобытийная выживаемость больных ДВККЛ (2-й этап анализа)

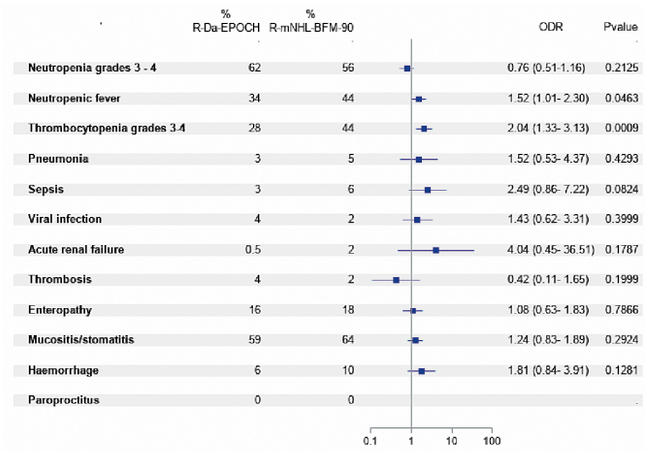


Рис. 4. Токсичность терапии протокола ДВККЛ-2015

Таблица 1. Характеристика всех больных ДВККЛ

Показатели	R+DA-EPOCH ± auto-HSCT n=62 (48%)	R+mNHL-BFM-90 ± auto-HSCT n=68(52%)	p	Всего n=130 (100%)
Возраст, лет медиана (диапазон) ≤60 >60	 54 (87,1%) 8 (12,9%)	 65 (95,6%) 3 (4,4%)	0,2	 119 (91,5%) 11 (8,5%)
Пол, n (%) М Ж	 30(48,4%) 32(50,6%)	 41 (60,3%) 27 (39,7%)	0,21 ODR=0.61(0,31-1,24)	 71 (54,6%) 59 (45,4%)
Нодальная Экстранодальная	53 (85,5%) 9 (14,5%)	58 (85,3%) 10 (14,7%)	1.0 ODR=0.98 (0.37-2.61)	111 (85,4%) 19 (14,6%)
Стадии II (bulky diseases) III IV	 2(3,2%) 12 (19,4%) 48 (77,4%)	 5 (7,3%) 18 (26,5%) 45 (66,2%)		 7 (5,4%) 30 (23,1%) 93 (71,5%)
ECOG >2	19 (31%)	17 (25%)	ODR=0,75 (0,34-1,62)	36 (28%)
Поражение к/м	11 (17,7%)	11 (16,2%)	0,76 ODR=0,72 (0,22-2,29)	22 (16,9%)
Реаранжировка *TP53* (n=12)	2 (16,6%)	2 (16,6%)		4 (33,2%)
Нейролейкемия Интратумор	1 (1,6%) 0	0 0		1 (0,76%) 0
Aa IPI 1 2 3	 0 21 (33,9%) 41 (66,2%)	 1 (1,5%) 19 (27,9%) 48 (70,6%)	0.5	 1 (0,8%) 40 (30,8%) 89 (68,4)

Таблица 2. Результаты слепого пересмотра в референс-лаборатории ФГБУ «НМИЦ гематологии» гистологических и иммуногистохимических препаратов из других учреждений

Нозологические формы	R+DA-EPOCH ± auto-HSCT n=9 (41%)	R+mNHL-BFM-90 ± auto-HSCT n=13 (59%)	Total n=22 (100%)
ДВККЛ	1 (11,1%)	7 (53%)	8 (36%)
ФЛ grade 2	1 (11,1%%)	0	1 (4,5%)
ФЛ grade 3 (A/B)	4 (44,4%)	3 (23%)	7 (31,5%)
Нодулярное лимфоидное преобладание лимфомы Ходжкина	0	1 (8%)	1 (4,5%)
Первичная медиастинальная лимфома	0	1 (8%)	1 (4,5%)
Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома	1(11,1%%)	0	1 (4,5%)
Лимфома из клеток маргинальной зоны, нодулярная форма	2 (22,2%)	0	2 (10%)
В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности- дабл-хит: перестройки *MYC* и *BCL2*	0	1 (8%)	1 (4,5%)

Таблица 3. Характеристика больных ДВККЛ после слепого пересмотра гисто- и иммуногистохимических препаратов в референс-лаборатории

Показатели	R+DA-EPOCH ± auto-HSCT n=54 (46,55%)	R+mNHL-BFM-90 ± auto-HSCT n=62 (53,45%)	p	Всего n=116 (100%)
Возраст, лет медиана (диапазон) ≤60 >60	 48 (88,9%) 6 (11,1%)	 59 (95,2%) 3 (4,8%)	0,44	 107 (92,2%) 9 (7,8%)
Пол, n (%) М Ж	 26 (48%) 28(52%)	 39 (63%) 23 (37%)	0,13 ODR=0.54 (0,26-1,15)	 65 (56%) 51 (44%)
Нодальная Экстранодальная	45 (83%) 9 (17%)	52 (84%) 10 (16%)	1,0 ODR=1,04 (0,39-2,78)	97 (84%) 19 (16%)
Стадии II(bulky diseases) III IV	 2(3,70%) 11 (20,37%) 41 (75,92%)	 5 (8,06%) 16 (25,80%) 41 (66,12%)	0.4	 7 (6,03%) 27 (23,27%) 82 (70,68%)
ECOG ≥2	17 (31,48%)	16 (25,80%)	0,54 (0,33-1,69)	33 (28,44%)
Поражение к/м	7 (13%)	11 (17,7%)	0.28 ODR=2,58 (0,43-15,31)	18 (15,5%)
Реаранжировка *TP53* rearrangement (n=9)	2	2		4
Нейролейкемия Интратумор	1 (1,85%) 0	0 0	0	1 (0,86) 0
Aa IPI 1 2 3	 0 19 (35,2%) 35 (64,8%)	 1 (1,6%) 18 (29%) 43 (69,4%)	0,5215	 1 (0,9%) 37 (31,9%) 78 (67,2%)

Макунина Э. А., Соловьев М. В., Фирсова М. В., Абакумова А. В., Мамаева Е. А., Старцев А. А., Хышова В. А., Гальцева И. В., Сурин В. Л., Менделеева Л. П.

ВЛИЯНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА MAGE-C1 НА ПОКАЗАТЕЛИ ВЫЖИВАЕМОСТИ БЕЗ ПРОГРЕССИИ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПОСЛЕ АУТО-ТГСК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Немногочисленные исследования патологической экспрессии гена MAGE-C1 при множественной миеломе (ММ) не позволяют однозначно ответить на вопрос о его роли в онкогенезе заболевания. Предполагается, что повышенная экспрессия гена MAGE-C1 может рассматриваться в качестве дополнительного маркера опухолевой активности.

Цель работы. Оценить показатели экспрессии гена MAGE-C1 и сопоставить с показателями выживаемости без прогрессии больных ММ.

Материалы и методы. В проспективное исследование с февраля 2019 г. по октябрь 2021 г. включено 76 больных ММ (34 мужчины, 42 женщины) в возрасте от 35 до 82 лет (медиана 59). Диагноз ММ устанавливали согласно критериям IMWG (2014 г.). Всем больным в дебюте заболевания определялся уровень экспрессии гена MAGE-C1 методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в образцах костного мозга, обогащенного $CD138^+$ клетками. Индукция ремиссии всем больным проводилась трехкомпонентными схемами, включающими бортезомиб. Количество курсов составило от 1 до 10 (медиана 7). Медиана длительности наблюдения составила 11 месяцев. В качестве контроля исследовались костномозговые клетки 7 доноров. Максимальное значение экспрессии MAGE-C1 у доноров составило 0,06 (2ΔCt), этот показатель был принят в качестве порогового.

Результаты и обсуждение. Среди больных выделили 2 группы: 25 (33%) больных, у которых был документирован уровень экспрессии гена MAGE-C1 ниже порогового, и 51 (67%) больной с надпороговыми значениями экспрессии — от 0,07 до 14,12 (2ΔCt). Ответ на индукционную терапию оценен у 68 больных в соответствии с критериями IMWG (2016 г.). При проведении однофакторного анализа было выявлено, что повышенная экспрессия гена MAGE-C1 ассоциировалась с развитием рефрактерности к бортезомибу: лишь у 60% больных из группы с надпороговой экспрессией гена MAGE-C1 был достигнут ≥частичный ответ (ЧО), тогда как в группе с низкими значениями экспрессии ≥ЧО был достигнут в 92% случаев (p=0,05). Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) была выполнена 24 больным (8 — с подпороговым значением экспрессии гена MAGE-C1, 16 — с надпороговым). При анализе показателей двухлетней выживаемости без прогрессии (ВБП) больных после ауто-ТГСК не выявлено достоверных различий в двух группах: 65% и 30% соответственно (p=0,09), рис. 1. Возможно, высокодозный мелфалан нивелирует неблагоприятное влияние экспрессии гена MAGE-C1, однако требуется более длительный период наблюдения и большее число исследуемых больных.

Заключение. Результаты нашего исследования позволяют предположить, что повышенная экспрессия гена MAGE-C1 может сопровождаться достижением худшего ответа на бортезомиб, что может требовать персонифицированного подхода к индукционному лечению и дальнейшего изучения. Однако выполнение ауто-ТГСК позволяет достигать более высоких показателей двухлетней ВБП у больных ММ.

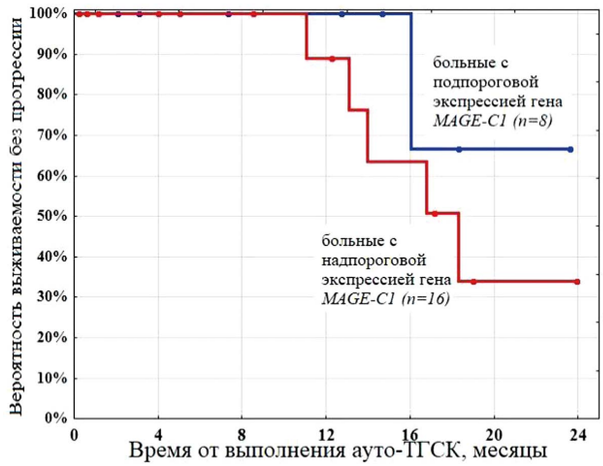


Рис. Вероятность ВБП больных ММ после ауто-ТГСК в зависимости от степени экспресии гена *MAGE-C1*

Малеева А. В., Дроков М. Ю., Сердюк Я. В., Шакирова Н. Т., Теляшов М. А., Камельских Д. В., Спицын В. К., Гапонова Т. В., Паровичникова Е. Н., Ефимов Г. А.

ФЕНОТИПИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ СПЕЦИФИЧНЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ В КЛЕТОЧНОМ ПРОДУКТЕ ДЛЯ ТЕРАПИИ ЦМВ-ИНФЕКЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) является тяжелым осложенением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) и одной из причин смертности пациентов. Фармакологическая терапия ЦМВИ часто оказывается неэффективной и токсичной. Адоптивный перенос ЦМВ-специфических Т-лимфоцитов является безопасной альтернативой для лечения и профилактики ЦМВИ. Согласно литературным данным антиген pp65 ЦМВ содежит несколько иммунодоминантных эпитопов, презентируемых частыми аллельными вариантами HLA: NLV — HLA-A*02; TPR и RPH — HLA-B*07.

Цель работы. Определить субпопуляционный состав Т-клеточного продукта для ЦМВ-специфической терапии, получаемого с помощью автоматизированной системы, оценить эффективность восстановления ЦМВ-специфического иммунного ответа у пациентов после инфузии клеточного препарата, а также определить фенотипическое разнообразие содержащихся в клеточном продукте CD8+ Т-лимфоцитов, специфичных к иммунодоминантным эпитопам pp65 ЦМВ.

Материалы и методы. В рамках клинической апробации в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в 2020–2021 годах было выполнено 55 инфузий pp65-специфичных Т-клеток пациентам после алло-ТГСК, из которых 9 были терапевтическими и 46 — профилактическими. Клетки получены с помощью автоматизированной системы CliniMACS Prodigy. Для выделения ЦМВ-специфичных Т-лимфоцитов 1,2 миллиарда периферических мононуклеарных клеток крови из аферезного препарата здоровых доноров стимулировались антигеном pp65 ЦМВ (PepTivator pp65 CMV), который представляет собой набор 15-аминокислотных пептидов с 11-мерным перекрытием. После этого с помощью магнитной сепарации отбирались IFNg-продуцирующие Т-клетки, которые затем вводились пациентам. Весь процесс выполнялся в течение 12 часов.

Результаты и обсуждение. Доноров для получения клеточного продукта подбирали на основе совпадения их аллелей HLA с аллелями пациента и наличия у донора ответа на антиген pp65 ЦМВ. Ответ определяли методом ELISpot (100 и более точек на миллион PBMC считались положительным ответом). Эффективность магнитной сепарации (т.е. доля IFNg-продуцентов в итоговом клеточном препарате) с помощью автоматизированной системы CliniMACS Prodigy составила 17–100%. Цитометрический анализ показал, что большая часть клеточного продукта, как правило, была представлена $CD8^+$

Т-клетками. В первые 30 дней после инфузии наблюдалось значительное увеличение pp65-специфических Т-клеток в крови пациентов (оценка методом ELISpot). В зависимости от наличия у доноров аллелей HLA-A*02 и HLA-B*07 был проведен цитометрический анализ исходного материала на наличие ответа на иммунодоминантные эпитопы NLV, TPR и RPH с использованием соответствующих MHC-тетрамеров. Было показано, что среди эпитоп-специфичных клеток наблюдается преобладание эффекторных клеток памяти (CCR7–CD45RA-) над терминально дифференцированными клетками (TEMRA, CCR7–CD45RA$^+$). В TEMRA-популяции среди TPR- и RPH-специфичных клеток было значительно больше PD1-экспрессирующих клеток как с наличием CD244$^+$, так и без него. Среди NLV-специфических клеток наблюдалось равномерное распределение экспрессии PD1 и CD244. Для эффекторных клеток памяти для NLV-специфичных клеток было характерно равномерное фенотипическое распределение по зрелости (маркеры CD27, CD28) и активности (маркеры CD244 и PD1). Для TPR- и RPH-специфичных клеток более молодой фенотип (CD27$^+$CD28$^+$) характерен для TPR- и RPH-специфичных клеток с активной экспрессией CD244 и менее (TPR-специфичные клетки) или более активной (RPH-специфичные клетки) экспрессией PD1.

Заключение. Наблюдаемый рост числа ЦМВ-специфических лимфоцитов после инфузии может свидетельствовать о восстановлении иммунитета против ЦВМ в результате клеточной терапии. CD8$^+$ Т-лимфоциты доноров, специфичные к иммунодоминантным эпитопам pp65 ЦМВ, представлены в основном эффекторными клетками памяти, что позволяет предполагать, что они функционально активны и способны к пролиферации. Для клеток, распознающих эпитопы TPR и RPH, был характерен менее зрелый фенотип, чем для клеток, специфичных к эпитопу NLV.

Малолеткина Е. С., Лазарева О. В.

НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Первостепенной задачей при формировании предложений по совершенствованию организации гематологической службы субъектов Российской Федерации (РФ) в рамках аналитической деятельности по организационно-методическому руководству краевыми, республиканскими, областными, окружными медицинскими организациями субъектов РФ либо медицинскими организациями (МО), выполняющими их функции, является анализ нормативно-правового регулирования организации гематологической службы в субъектах РФ.

Цель работы. Провести анализ нормативно-правовой базы (НПБ), регулирующей оказание медицинской помощи (МП) взрослому населению по профилю «гематология» в субъектах РФ.

Материалы и методы. Проанализированы нормативные правовые акты (НПА) федерального (Минздрава России, Правительства России) и регионального уровня (орган исполнительной власти субъекта РФ) в сфере охраны здоровья (ОИВ) по организации оказания профильной МП в субъектах РФ (маршрутизация).

Результаты и обсуждение. В настоящее время на территории РФ оказание МП населению по профилю «гематология» регламентируется приказом Минздрава России от 15 ноября 2012 г. № 930н (Порядок по гематологии), где формулируются основные положения оказания профильной МП по видам и условиям, а также правила организации деятельности профильных структурных подразделений МО. Основным документом, регламентирующим оказание МП в субъекте РФ, является НПА ОИВ субъекта РФ в сфере охраны здоровья, разрабатываемый с учетом климато-географических, социально-демографических и экономических особенностей региона. По запросу НМИЦ гематологии было получено и проанализировано 76 ответов ОИВ субъектов РФ, из которых стало известно, что в 24 субъектах РФ (32%) НПА отсутствует по разным причинам: в 5 (21%) на стадии разработки, 6 (25%) предоставили НПА по организации оказания МП по «онкологии» с частичным упоминанием о маршрутизации пациентов с опухолевыми ЗСК, в 4 (17%) субъектах регламентируется только стационарный этап оказания специализированной медицинской помощи (СМП), в 1 субъекте НПА посвящен только гемофилии. Из проанализированных НПА ни один не содержит всей необходимой информации о маршрутизации профильных пациентов, а также логистике биологического материала. НПА только 10 (19%) субъектов РФ наиболее полно отражают организацию оказания СМП (перечень МО, оказывающих МП пациентам с ЗСК; перечень кодов МКБ-10; схему направления пациента и/или биологического материала на диагностические исследования как внутри субъекта РФ, так и за его пределы, регламент ведения регистров/баз данных пациентов с ЗСК).

Заключение. Анализ НПБ показал, что в большинстве НПА регионального уровня продублирован текст Порядка по гематологии без уточняющих, в том числе учитывающих специфику региона, дополнений. Утвержденная локальным НПА маршрутизация пациентов и биологического материала в первую очередь сокращает временные затраты на установление диагноза, определяет дальнейшее ведение пациента, что способствует повышению доступности и качества профильной СМП. Таким образом, ОИВ субъектов РФ необходимо разработать/доработать НПБ гематологической службы субъектов РФ, в том числе с учетом особенностей организации СМП и смежности профиля «гематология/трансфузиология/онкология».

Мангасарова Я. К.

ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) характеризуется агрессивным течением заболевания, а все рецидивы при ПМВКЛ являются ранними и сопряжены с плохим прогнозом и низкой общей выживаемостью. Данный факт требует достижения полной ремиссии (ПР) заболевания в первой линии терапии и поиска прогностических факторов для эскалации терапии.

Цель работы. Оценить эффективность ПЭТ-адаптированого протокола R-DA-EPOCH у пациентов с ПМВКЛ.

Материалы и методы. С 2013 по 2021 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России 148 пациентам с ПМВКЛ выполнен ПЭТ-адаптированый протокол. После 6 курсов R-DA-EPOCH лечение завершали при достижении полного метаболического ответа, а если была достигнута частичная ремиссия заболевания, выполняли 2 курса ПХТ по схеме R-DHAP и ауто-ТГСК (режим кондиционирования CEAM). С целью оценки эффективности проводимого лечения ПЭТ/КТ выполняли исходно и после 6 курсов R-DA-EPOCH. Негативными результатами ПЭТ/КТ считались заключения, в которых указывалось отсутствии метаболической активности (1–3 DS) во всех зонах исходного поражения, выявленного по результатам ПЭТ/КТ и/или КТ до начала лечения. Заключения, в которых отмечалось только снижение интенсивности накопления 18-ФДГ или её уровень оставался высоким, считались ПЭТ-позитивными (4–5 DS).

Результаты и обсуждение. В результате проведения ПЭТ-адаптированного протокола лечения R-DA-EPOCH и ауто-ТГСК в первой линии терапии в случаях недостижения ПР после индукционных курсов химиотерапии 3-летняя общая выживаемость составила 95%, 3-летняя выживаемость без прогрессии 92% (рис. 1 и 2). Медиана наблюдения составила 31 мес.

Заключение. Данным исследованием показана высокая эффективность данного протокола и высокая специфичность ПЭТ-

негативного результата на любом этапе лечения пациентов ПМВКЛ. Выполнение ПЭТ/КТ позволит применять ПЭТ-адаптированную терапию, когда лечение может быть интенсифицировано при отсутствии ремиссии заболевания после индукционных курсов R-DA-EPOCH и перейти к этапу ауто-ТГСК или уменьшить объем терапии с целью деэскалации лечения, отказаться от проведения лучевой терапии на остаточное образование средостения при отрицательном результате.

Мангасарова Я. К., Моисеева Т. Н., Бабаева Ф. Э., Горенкова Л. Г., Фастова Е. А., Нестерова Е. С., Мисюрина А. Е., Марголин О. В., Магомедова А. У., Кравченко С. К.

ТЕРАПИЯ ИНГИБИТОРАМИ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК PD-1 В КОМБИНАЦИИ С BEGEV У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВОМ И РЕФРАКТЕРНЫМ ТЕЧЕНИЕМ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Единого стандарта лечения рецидива/прогрессии лимфомы Ходжкина не существует, проводится постоянный поиск новых эффективных комбинаций стандартных курсов химиотерапии в сочетании с таргетными препаратами.

Цель работы. Анализ результатов эффективности и токсичности лечения больных кЛХ по схеме BeGEV в комбинации с ингибиторами PD-1 при рецидиве или прогрессии заболевания.

Материалы и методы. С 2018 по 2021 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России наблюдалось 25 пациентов с прогрессией (n=20), рецидивом (ранний n=4, поздний n=1) заболевания. Все больные имели распространенные стадии заболевания. Всем пациентам проводилась ПХТ по схеме BeGEV (Дексаметазон 40 мг 1–5-й день ПХТ, Винорельбин 20 мг/м^2 1-й день ПХТ, Бендамустин 90 мг/м^2 2–3-й день ПХТ, Гемцитабин 800 мг/м^2 1-й и 4-й день ПХТ) № 3–6 в комбинации с ингибиторами PD-1 (ниволумаб 3 мг/кг или 40 мг — 21, пембролизумаб 200 мг — 4), количество курсов определялось сроком достижения полной ремиссии (ПР). После достижения ПР заболевания с консолидирующей целью пациентам выполнена трансплантация аутологичных стволовых гемопоэтических клеток крови (ауто-ТСГК), режим кондиционирования BeEAM.

Результаты и обсуждение. ПР заболевания достигнута у всех пациентов, у 24 — после 2 курсов ПХТ, у 1 — после 6 курсов. Тяжелые инфекционные, иммунные осложнения в межкурсовые периоды BeGEV в комбинации с ингибиторами PD-1 не зафиксированы. Тромбоцитопения III/IV ст. констатирована у 1 больного, лейкопения III/IV ст. — 1, аутоиммуные осложнения: колит — 2, панкреатит — 1. Ранней летальность не было. У 25 пациентов, завершивших лечение, с консолидирующей целью выполнена ауто-ТСКК, полная ремиссия заболевания сохраняется у 24/25 при сроке наблюдения от 1 до 24 месяцев, у 1 пациентки констатирован ранний рецидив заболевания.

Заключение. Проведение ПХТ в сочетании с ингибиторами PD-1 у больных с рецидивом/прогрессией кЛХ показало эффективность протокола и отсутствие тяжелых нежелательных явлений.

Менделеева Л. П., Соловьев М. В., Фирсова М. В., Макунина Э. А., Старцев А. А., Мамаева Е. А., Абакумова А. В., Крайзман А. А., Арутюнян Н. К.

COVID-19 У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ (ОДНОЦЕНТРОВОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Исследование клинических проявлений COVID-19 у больных онкогематологического профиля является актуальной задачей.

Цель работы. Охарактеризовать течение и определить летальность, ассоциированную с COVID-19, у больных ММ в зависимости от фазы заболевания, этапа лечения и выполнения вакцинации против SARS-COV-2.

Материалы и методы. В исследование включено 409 больных ММ (173 муж., 236 жен.) в возрасте от 19 до 67 лет (медиана 54), находящихся под наблюдением в НМИЦ гематологии с начала пандемии COVID-19 по ноябрь 2021 г. Всем больным с марта 2009 г. по сентябрь 2021 г. была выполнена ауто-ТГСК. При посещении центра проводился сбор анамнестических данных, включавший информацию о случаях перенесенной подтвержденной COVID-19-инфекции, степени тяжести ее проявлений, а также выполненной вакцинации. Исследовались противоопухолевый ответ и концентрация поликлональных иммуноглобулинов. Проводили активный сбор данных о диагностике и степени тяжести COVID-19 с использованием дистанционных средств связи с пациентом и/или родственниками.

Результаты и обсуждение. Среди 409 больных ММ документировано 107 случаев подтвержденной COVID-19-инфекции. Из них бессимптомное течение зафиксировано в 23% (n=25). Только амбулаторное лечение потребовалось 41% больных (n=44), в стационар были госпитализированы 36% (n=38) больных, 8 из которых в последующем были переведены в ОРИТ. Сопоставление течения COVID-19 с параметрами ММ представлено в табл. Легкое течение COVID-19 документировано у 40 (75%) больных ММ в ПР и у 14 (45%) больных на фоне прогрессии. Госпитализация для лечения COVID-19 потребовалась 55% больных (n=17) в прогрессии ММ, 29% (n=5) из них были переведены в ОРИТ. На этапе наблюдения без лечения COVID-19 был диагностирован у 51 пациента, при этом у 76% из них течение инфекции было легким и лишь 24% больных нуждались в госпитализации. Вакцинация против SARS-COV-2 проведена 24 из 409 больных ММ (6%), в 2 случаях после вакцинации был выявлен положительный ПЦР-тест, не требовавший госпитализации. Оценка поликлональных иммуноглобулинов не более чем за 6 месяцев до диагностики COVID-19 выполнена 58% (n=62) больных. Нормальная концентрация иммуноглобулинов чаще наблюдалась в случае легкого течения COVID-19 (72%), госпитализация потребовалась лишь в 13% (n=3) случаях. Наличие иммунопареза у больных ММ сопровождалось госпитализацией для лечения COVID-19 в 87% случаев, а перевод в ОРИТ наблюдался только у пациентов с иммунопарезом (4 из 4 обследованных). Смерть констатирована у 8 больных (7,5%), только 1 пациентка умерла в ранние сроки после ауто-ТГСК; в 5 случаях наблюдалась прогрессия ММ, осложненная тройной рефрактерностью.

Заключение. Результаты проведенного когортного наблюдательного исследования показали, что у 64% больных ММ COVID-19-инфекция протекала в легкой форме, госпитализация потребовалась 36% больных. Летальность, ассоциированная с COVID-19, составила 7,5%. Прогрессия ММ и наличие иммунопареза являются прогностическими факторами тяжелого течения COVID-19. Вакцинированы против SARS-COV-2 только 6% больных ММ, во всех случаях без нежелательных явлений. Среди них в 2 случаях документирована COVID-19-инфекция, которая не потребовала госпитализации.

Таблица. Характеристика тяжести течения COVID-19 у больных ММ

Параметры ММ при диагностике COVID-19	Число больных с различной степенью тяжести COVID-19			
	Без симптомов (n=25)	Амбулаторное лечение (n=44)	Госпитализация в стационар (n=30)	Госпитализация в ОРИТ (n=8)
Статус ММ: - полная ремиссия - ОХЧР - ЧР - прогрессия	 14 4 1 6	 26 6 4 8	 11 3 4 12	 2 1 0 5
Этап терапии: - индукция - ранние сроки после ауто-ТГСК - поддерживающая терапия - наблюдение без лечения -лечение рецидива	 3 2 1 11 8	 4 2 2 28 8	 10 1 4 10 5	 0 1 0 2 5
Иммунопарез	3 из 10	8 из 29	16 из 19	4 из 4

Моисеев И. С.[1], Дроков М. Ю.[2], Китаева Ю. С.[3], Барабанщикова М. В.[1], Рудакова Т. А.[1], Афанасьева К. С.[1], Морозова Е. В.[1], Власова Ю. Ю.[1], Попова Н. Н.[2], Васильева В. А.[2], Кузьмина Л. А.[2], Бондаренко С. Н.[1], Константинова Т. С.[3], Паровичникова Е. Н.[2], Кулагин А. Д.[1]

РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИКЛОФОСФАМИДА В КОМБИНАЦИИ С РУКСОЛИТИНИБОМ В СРАВНЕНИИ С ЦИКЛОФОСФАМИДОМ В КОМБИНАЦИИ С ИНГИБИТОРАМИ КАЛЬЦИНЕВРИНА И МИКОФЕНОЛАТОМ МОФЕТИЛОМ В ПРОФИЛАКТИКЕ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» (PTCYRUXO)

[1]НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, [2]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [3]ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»

Введение. Посттрансплантационный циклофосфамид (ПТЦФ) в сочетании с микофенолатом мофетилом (ММФ) и ингибиторами кальциневрина (ИКН) — широко используемая профилактика РТПХ при гаплоидентичных и неродственных трансплантациях гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Сочетание ПТЦФ и руксолитиниба продемонстрировало благоприятный профиль токсичности и противоопухолевый эффект в исследовании I/II фазы.

Цель работы. В рандомизированное исследование PTCyRuxo (CINC424ARU01T, clinicaltrials.gov, NCT04669210) планируется включить 128 реципиентов ТГСК от неродственного и гаплоидентичного донора с острыми лейкозами в первой и второй клинико-гематологической ремиссии. Пациенты будут рандомизированы 1:1 в группы профилактики ПТЦФ с руксолитинибом (ПТЦФРукс) и ПТЦФ с ИКН и ММФ (ПТЦФконтроль).

Материалы и методы. Всем пациентам будет проводиться кондиционирование флударабином и бусульфаном с интенсивностью доз на основании локальных клинических практик. Первичной конечной точкой исследования является частота острой РТПХ II–IV степени. Вторичные точки исследования: частота рецидивов, выживаемость, токсичность и др. В исследование включено 43 пациента, которые имели период наблюдения, достаточный для оценки по крайней мере одной конечной точки. Медиана возраста составила 34 года (диапазон 19–58 лет). Миелоаблативную дозу бусульфана получили 65% пациентов. Аллогенная неродственная ТГСК выполнена 54%, гаплоидентичная 46%. Стволовые клетки периферической крови были источником трансплантата у 86% пациентов.

Результаты и обсуждение. Медиана наблюдения составила 8 месяцев. При текущем размере выборки и длительности наблюдения не различалась ни вероятность приживления трансплантата (95% против 90%, p=0,52), ни частота первичного неприживления (4% против 5%, p=0,97), ни летальность от всех причин (14% против 10%, p=0,67) в группах ПТЦФконтроль и ПТЦФРукс соответственно. Также не было получено достоверных различий в скорости приживления нейтрофилов (медиана 20 против 19 дней, p=0,35), лейкоцитов (медиана 20 против 19 дней, p=0,68) и тромбоцитов (медиана 20 против 18 дней, p=0,90) в группах ПТЦФконтроль и ПТЦФРукс соответственно. Частота острой РТПХ составила 24% в группе ПТЦФконтроль и 19% в группе ПТЦФРукс, p=0,77. Достоверных различий в частоте острой РТПХ 3–4-й степени также выявлено не было: 9% в группе ПТЦФконтроль и 5% в группе ПТЦФРукс, p=0,96. Серьезные нежелательные исследования встречались со схожей частотой в исследуемых группах: 22% в группе ПТЦФконтроль и 19% в группе ПТЦФРукс, p=0,35. Нежелательные явления были характерны для процедуры алло-ТГСК и включали сепсис, веноокклюзионную болезнь, тяжелую недостаточность трансплантата, первичное неприживление трансплантата. Не отмечено появления нехарактерных для алло-ТГСК серьезных осложнений.

Заключение. Первый промежуточный анализ результатов не выявил непредвиденных проблем с безопасностью и эффективностью исследуемого метода профилактики РТПХ. Планируется продолжение набора пациентов и оценка отдаленных результатов.

Молостова О. О., Шелихова Л. Н., Першин Д. Е., Попов А. М., Музалевский Я. О., Казаченок А. С., Курникова Е. Е., Новичкова Г. А., Масчан А. А., Масчан М. А.

CD19 CAR-T ТЕРАПИЯ У ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВАМИ И РЕФРАКТЕРНЫМИ ФОРМАМИ В-ЛИНЕЙНОГО ОЛЛ

ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России

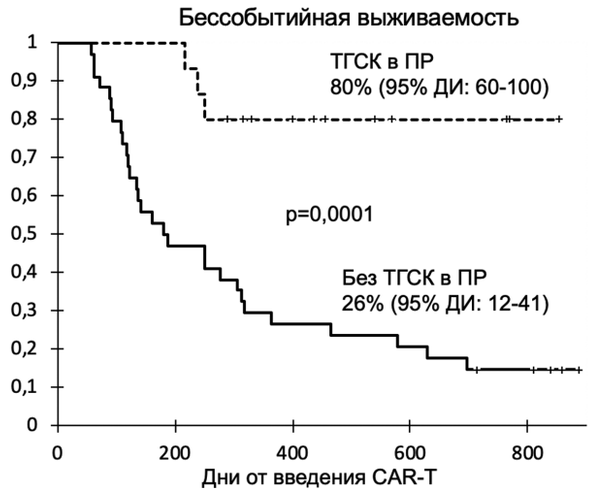
Введение. С февраля 2018 г. в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева исследуется локальное производство и применение CD19-специфичных CAR-T клеток. Метод продемонстрировал высокую эффективность, однако серьезной проблемой стали рецидивы и жизнеугрожающая токсичность терапии.

Цель работы. В дополненной части исследования была реализована стратегия разделения доз у пациентов с высоким риском развития токсичности и плановое проведение алло-ТГСК достигшим ремиссии пациентам.

Материалы и методы. Всего 57 пациентов с рецидивами и рефрактерными формами В-линейного ОЛЛ были включены в исследование. Для производства CAR-T клеток использовался лентивирусный вектор с костимулирующим доменом 41-BB (Lentigen, Miltenyi Biotec). В первой части исследования 33 пациента получали ХТ, содержащую циклофосфамид 750 мг/м^2 и флударабин 120 мг/м^2, CAR-T-клетки вводились пациентам в 4 различных дозах (0,1, 0,5, 1 и 3×10^6/кг). Корреляции между частотой достижения ремиссии и полученной дозой CAR-T клеток обнаружено не было. После промежуточного анализа схема лечения была адаптирована к инициальной опухолевой нагрузке. 24 пациента были разделены на группы с «низкой опухолевой нагрузкой» (n=10) и «высокой опухолевой нагрузкой» (n=14) на основании порогового значения 15% лейкемических клеток в костном мозге. Пациенты с низкой опухолевой нагрузкой получали неизмененную ХТ и однократное введение CAR-T лимфоцитов (1×10^6/кг). Пациенты с высокой опухолевой нагрузкой получали интенсифицированную ХТ (флударабин 120 мг/м^2, циклофосфамид 750 мг/м^2, цитарабин 900 мг/м^2, этопозид

450 мг/м^2, дексаметазон 30 мг/м^2) и разделенную дозу CAR-T. Первая доза CAR-T клеток (0,1×10^6/кг) вводилась в день 0. Вторая доза (0,9×10^6/кг) вводилась между 7-м и 14-м днями после первой дозы при условии выполнения критериев: количество лейкемических клеток, по данным ИФТ, на 7-е сутки от первого введения составляет <15%, признаки СВЦ и/или нейротоксичности в течение 3 предыдущих дней отсутствуют или не превышают степень 2.

Результаты и обсуждение. 30 пациентов 1-й части исследования были доступны для оценки на 28-й день, 27 (90%) из них имели МОБ-негативную ремиссию. Тяжелый СВЦ и нейротоксичность (3–5-й степени) были связаны исключительно с высокой опухолевой нагрузкой (p=0,003). С использованием риск-адаптированной стратегии во 2-й части исследования 8 пациентов (80%) с низкой и все пациенты (100%) с высокой опухолевой нагрузкой достигли полной ремиссии на 28-й день. Случаев токсичности 4–5-й степени у пациентов с высокой лейкемической нагрузкой не было (табл.). Медиана наблюдения за выжившими составила 490 дней (287–1193), кумулятивная частота рецидивов после первоначального ответа составила 69,6%, медиана времени до рецидива составила 250 дней (58–696). Аллогенная ТГСК в полной ремиссии после проведенной CAR-T терапии выполнена 15 пациентам. Среднее время между первой инфузией CAR-T клеток и ТГСК составило 96 дней (41–292).



Заключение. Низкие дозы CAR-T клеток показали высокую эффективность и благоприятный профиль токсичности. Риск-адаптированная стратегия позволяет достичь высокой частоты достижения ремиссии у пациентов с любой опухолевой нагрузкой. ТГСК, вероятно, является необходимым методом длительного поддержания ремиссии.

Таблица. Токсичность CAR-T терапии среди всех пациентов

Токсичность	Опухолевые клетки в КМ <15%		Опухолевые клетки в КМ ≥15%	
	Часть 1	Часть 2	Часть 1	Часть 2
Пациенты, n	17	10	16	14
СВЦ, n (%)	**7 (41)**	**7 (70)**	**11 (69)**	**12 (86)**
I-II	7 (41)	6 (60)	10 (63)	9 (64)
III	0 (0)	1 (10)	0 (0)	3 (21)
IV-V	0 (0)	0 (0)	1 (6)	**0 (0)**
Нейротоксичность, n (%)	**6 (35)**	**5 (50)**	**8 (50)**	**11(79)**
I-II	6 (35)	2 (20)	4 (25)	7 (50)
III	0 (0)	2 (20)	2 (12)	4 (29)
IV-V	0 (0)	1 (10)	2 (12)	**0 (0)**

Момот А. П., Мамаев А. Н.

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ, СВЯЗАННЫЕ С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ УРОВНЯ D-ДИМЕРА И СТАНДАРТИЗАЦИЕЙ ОЦЕНКИ ДАННОГО МАРКЕРА ПРИ ВНУТРИСОСУДИСТОМ СВЕРТЫВАНИИ КРОВИ

Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Последние годы и в особенности пандемия, связанная с распространением новой вирусной инфекции SARS-CoV-2, продемонстрировали усиление профессионального интереса к маркерной роли D-димера в качестве показателя, отражающего интенсивность гемостатических и фибринолитических реакций в кровеносном русле. Между тем в мировом сообществе считается, что определение данного показателя до сих пор не стандартизировано, различные клиники получают малосопоставимые между собой результаты, что связано, очевидно, с использованием различных моноклональных антител, отсутствием международного стандарта D-димера и, что главное, зависимости получаемых результатов исследования от степени лизиса стабилизированного фибрина (X-олигомеров) плазмином в кровотоке в тех или иных случаях.

Цель работы. Установить на основе вызванного «терминального» фибринолиза *in vitro* реальный уровень D-димера (по содержанию фрагментов D-D-E) в плазме крови у больных с внутрисосудистым свертыванием крови и на этой основе обосновать новый подход к стандартизации определения данного аналита в клинической практике.

Материалы и методы. Работа предусматривала исследование стабилизированной цитратом натрия плазмы крови 31 пациентки в возрасте от 22 до 34 лет с поздней (средней тяжести и тяжелой) преэклампсией при сроке беременности более 34 недель. Фибринолиз *in vitro* стимулировали стрептокиназой («Белмедпрепараты»). Результаты устанавливались при исследовании плазмы крови до и после введения в нее активатора фибринолиза. Количественное определение D-димера осуществлялось с помощью набора реагентов Auto Red D-dimer 700 (Helena Bioscience), предусматривающего использование моноклональных антител MA8D3. Исследования проводились на коагулометре Sysmex CA-1500 (Sysmex Corporation).

Результаты и обсуждение. Установлено, что исходно уровень D-димера превышал верхний, предельный его уровень (более 500 нг/мл) у 14 пациенток из 31 (45,2%). После стимуляции в плазме фибринолиза их число увеличилось до 23 (74,2%), при этом кратность прироста данного маркера колебалась от 0,95 до 14,91. Данные статистической обработки показали, что средняя величина кратности прироста составила 3,67, медиана 1,92, 95% ДИ 1,19–2,99, интерквартильный размах — 1,04–3,40. В частности, в одном из наблюдений исходный уровень D-димера был равен 415 нг/мл (в пределах нормальных колебаний), а после высвобождения соответствующих неоантигенов/эпитопов, свойственных D-димеру, в составе X-связанных растворимых олигомеров фибрина его уровень увеличился до 6188 нг/мл.

Заключение. Предложенный подход к определению D-димера, предусматривающий пробоподготовку с использованием стрептокиназы *in vitro*, позволяет, на наш взгляд, достичь более полной оценки содержания неоантигенов, характерных для данного производного фибрина. Полученные результаты определяют новый вектор, направленный на стандартизацию такого рода исследований в клинической практике.

Моор Ю. В., Просвирина Н. В., Поспелова Т. И.

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОЦЕДУРЫ МОБИЛИЗАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДОНОРОВ В УСЛОВИЯХ ДНЕВНОГО СТАЦИОНАРА ГБУЗ НСО «НКЦК»

ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови», ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

Введение. Приказом Минздрава России от 12 декабря 2018 г. № 875н утвержден порядок оказания медицинской помощи при заболеваниях, для лечения которых применяется ТКМ и ТГСК, согласно которому заготовка ГСК может осуществляться в условиях дневного стационара. В Новосибирском клиническом центре крови (НКЦК) имеется дневной стационар и выстроен полный цикл работы с донорами стволовых клеток от типирования до забора. Обязательным условием для донации ГСК является предварительная мобилизация клеток-предшественников в периферическую кровь посредством применения стимулятора лейкопоэза — гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). Утвержденной стандартной схемы длительности применения Г-КСФ и начала лейкафереза у здоровых доноров в Российской Федерации нет.

Цель работы. Изучить и оценить эффективность схемы проведения мобилизации клеток-предшественников в периферическую кровь и возможность проведения у доноров лейкафереза на 5–6-е сутки от начала стимуляции гемопоэза

Материалы и методы. Медицинская документация доноров ГСК, проточный цитофлуориметр FACS Calibur, BD, анализатор гематологический XS 1000i, Sismex.

Результаты и обсуждение. За период 2017–2021 гг. у 5 доноров осуществлялись мобилизация и заготовка ГСК в условиях дневного стационара НКЦК. Во всех случаях мобилизации использовался препарат филграстим по следующей схеме: ежедневно 1 раз в сутки в дозировке 10 мг/кг веса донора в течение 4 дней, на 5-й день введение препарата осуществлялось 2 раза (½ дозы вводили за 1 час до проведения процедуры афереза, вторую половину — после выполнения донации), на 6-й день Г-КСФ не вводился. Заготовка ГСК осуществлялась на 5-й и 6-й день от начала введения Г-КСФ. Учитывая, что в литературе имеются данные о том, что концентрация CD34+клеток в периферической крови возрастает через 4 дня, держится в течение 1–2 дней, затем снижается, для лабораторной оценки эффективности мобилизации ГСК мы определили следующие показатели. Определение уровня ядросодержащих клеток (ЯСК) в периферической крови: до введения Г-КСФ, на 4-е сутки стимуляции, в дни заготовки ГСК; определение уровня $CD34^+$ клеток на 4-й день стимуляции и в дни донации. Во всех случаях наблюдался статистически значимый прирост числа ЯСК к 4–5-му дню от исходного уровня (от 400 до 1000%), который сохранялся без снижения на одном уровне в течение всего периода лейкафереза. Уровень $CD34^+$ клеток в периферической крови доноров значительно колебался, но ввиду малой когорты исследуемых установить закономерность прироста и зависимость от ЯСК не представляется возможным. Уровень ЯСК и $CD34^+$ клеток в периферической крови доноров оставались стабильными в течение 4–6 суток от начала стимуляции без тенденции к снижению к 6-му дню (у 4 из 5 доноров уровень ЯСК на 6-е сутки достиг своего максимума без дальнейшего прироста $CD34^+$ клеток). Уровень $CD34^+$ клеток в продукте во всех случаях соответствовал запрашиваемому, составлял от 4,2 до $6{,}8\times10^6$/л на 1 кг веса пациента. Уровень ЯСК у всех доноров достиг исходного через неделю после донации ГСК.

Заключение. Использование Г-КСФ позволяет достичь уровня $CD34^+$ и ЯСК в периферической крови донора, к 5–6-му дню достаточного для проведения у доноров лейкафереза на 5–6-е сутки.

Донор/возраст/вес	Уровень лейкоцитов исходный	Уровень лейкоцитов на 4 день стимуляции	Уровень лейкоцитов в день донации	Уровень CD34 в периферической крови в день донации	Уровень ЯСК в продукте	CD34 в компоненте, CD34 / кг веса пациента x10^6	Уровень лейкоцитов у донора через неделю после донации ГСК
И., 37 лет, 119 кг	6,79x10^9/л	27,3x10^9/л	27,5x10^9/л	68,54x10^6/л	26,6x10^9/л	317,5x10^6/л (4,5x10^6/л на кг веса пациента)	6,25x10^9/л
В., 37 лет, 60 кг	8,04x10^9/л	48,7x10^9/л	46,39x10^9/л	325,4x10^6/л	30,2x10^9/л	271,8x10^6/л	7,45x10^9/л
			73,9x10^9/л	509,9x10^6/л	19,5x10^9/л	183,3x10^6/л Итого: 455,1x10^6/л (5,0x10^6/л на кг веса пациента)	
Е, 28 лет, 84 кг	4,2x10^9/л	31,47x10^9/л	31,47x10^9/л	303,3x10^6/л	38,65x10^9/л	77,3x10^6/л	4,0x10^9/л
			32,14x10^9/л	861,9x10^6/л	39,90x10^9/л	159,6x10^6/л Итого: 236,9x10^6/л (4,2x10^6/л на кг веса пациента)	
Г., 24 года, 100 кг	7,1x10^9/л	49,99x10^9/л	49,03x10^9/л	620,6x10^6/л	52,1x10^9/л	424,5x10^6/л	6,5x10^9/л
			53,9x10^9/л	626,4x10^6/л	29,5x10^9/л	132,7x10^6/л Итого: 557,2x10^6/л (6,8x10^6/л на кг веса пациента)	
П., 25 лет, 74 кг	3,08x10^9/л	52,4x10^9/л	57,6x10^9/л	483x10^6/л	50,07x10^9/л	178,9x10^6/л	4,8x10^9/л
			64,89x10^9/л	388x10^6/л	72,6x10^9/л	212,2x10^6/л Итого: 391,1x10^6/л (4,8x10^6/л на кг веса пациента)	

Морозова Е. В., Коцелябина П. В., Цветков Н. Ю., Юровская К. С., Гиндина Т. Л., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.

ПРОГНОЗ И РЕЗУЛЬТАТЫ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ И ВТОРИЧНЫМ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Клиника НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. Пациенты с вторичным миелодиспластическим синдромом (вт-МДС), развивающимся после предшествующей химиолучевой терапии, имеют более неблагоприятное течение и прогноз по сравнению с пациентами с первично выявленным МДС (*de novo* МДС).

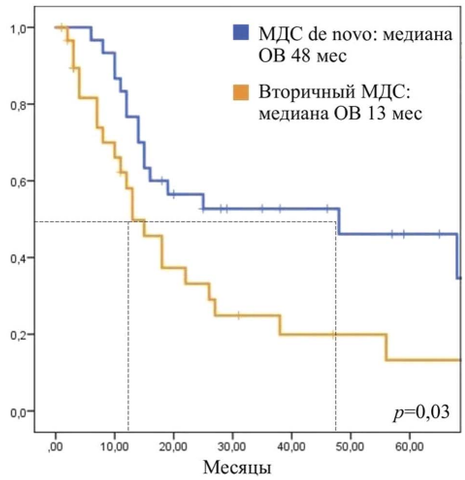
Цель работы. Сравнить общую выживаемость и результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у пациентов с первичным и вторичным МДС.

Материалы и методы. Одноцентровое ретроспективное когортное исследование включало 60 пациентов с МДС: 30 пациентов с *de novo* МДС и 30 пациентов с вт-МДС. Проанализирована группа из 30 пациентов (10 м/20 ж) с вт-МДС, развившимся после химио- или лучевой терапии предшествующего злокачественного новообразования (ЗНО). В группу контроля включено 30 пациентов (10 м/20 ж) с *de novo* МДС, стратифицированных по возрасту на момент постановки диагноза МДС, полу и риску в соответствие с IPSS-R и WPSS (табл. 1). Оценивалась общая выживаемость (ОВ), которая определялась как время от постановки диагноза МДС до смерти по любой причине.

Результаты и обсуждение. Все пациенты были включены в анализ. Медиана ОВ для вт-МДС была значительно короче, чем для *de novo* МДС (13 и 48 месяцев соответственно, p=0,03) (рис. 1). Частота трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) существенно не различалась в группах вт-МДС и *de novo* МДС (33% и 30% соответственно, p=0,7). Медиана времени до трансформации в ОМЛ в группе вт-МДС составила 2,6 месяца, в группе *de novo* МДС — 8,6 месяца (p=0,27). Проанализированы факторы риска у пациентов с вт-МДС (табл. 2). В структуре предшествующих ЗНО преобладали

классическая лимфома Ходжкина 30% (n=9), неходжкинские лимфомы 23% (n=7), рак молочной железы 20% (n=6), острые лейкозы 7% (n=2), хронический лимфолейкоз 7% (n=2), а также солидные опухоли 13% (n=4). Терапия по поводу предшествующего ЗНО включала химиотерапию у 37% (n=11), лучевую терапию у 3% (n=1), комбинированную терапию у 50% (n=15). Не было отмечено влияния типа, статуса и варианта терапии предшествующего ЗНО на ОВ пациентов с вт-МДС. При этом была продемонстрирована прогностическая значимость стратификации риска, предложенной группой MD Anderson Cancer Center для вт-МДС (TPSS). Алло-ТГСК была проведена у 37% пациентов (n=11) с вт-МДС. Медиана ОВ для пациентов без алло-ТГСК была значительно короче, чем у перенесших алло-ТГСК пациентов (8 и 38 месяцев соответственно, p<0,001) (рис. 2). Отмечена тенденция к увеличению ОВ у пациентов с алло-ТГСК в первый год от постановки диагноза по сравнению с пациентами, которым алло-ТГСК была выполнена в более поздние сроки, однако статистическая значимость различий не подтверждена, вероятно, из-за малого объема выборки (медиана ОВ 38 и 22 мес. соответственно, p=0,8).

Заключение. Пациенты с вт-МДС имеют значительно более неблагоприятный прогноз по сравнению с сопоставимыми по риску пациентами с *де novo* МДС, что обуславливает нецелесообразность использования стандартных прогностических шкал для пациентов с вт-МДС. Алло-ТГСК увеличивает выживаемость пациентов с вт-МДС и требует более ранних сроков выполнения.



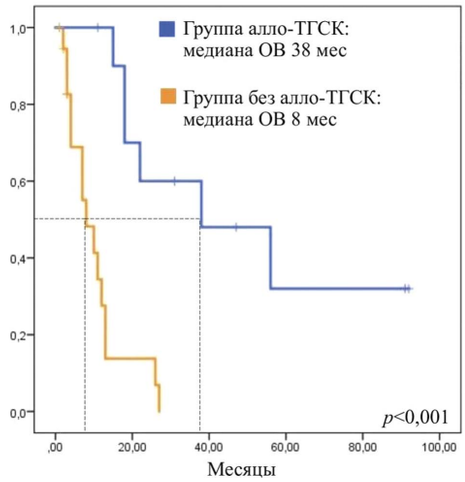


Таблица 1

	Вторичный МДС N=30	De novo МДС (контроль) N=30	p
Возраст на момент постановки диагноза МДС, медиана (диапазон), лет	46 (20–70)	45 (21–75)	0,8
Пол, м/ж (%)	10/20 (33/67)	10/20 (33/67)	1,0
IPSS-R, n (%) Очень низкий риск Низкий риск Промежуточный риск Высокий риск Очень высокий риск	 0 1 (3) 3(10) 7(24) 19(63)	 0 1(3) 3(10) 8(27) 18(60)	0,99
WPSS, n (%) Очень низкий риск Низкий риск Промежуточный риск Высокий риск Очень высокий риск	 2(7) 0 0 9(30) 19(63)	 1(3) 1(3) 1(3) 13(44) 14(47)	0,4

Таблица 2

	вт-МДС, N=30
Предшествующее злокачественное новообразование, n (%) Классическая лимфома Ходжкина Неходжкинские лимфомы • Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома • Фолликулярная лимфома • Т-клеточная лимфома • Мантийноклеточная лимфома • Лимфома, неклассифицируемая, с чертами, промежуточными между ДВККЛ и лимфомой Ходжкина Рак молочной железы Острые лейкозы Хронический лимфолейкоз Другие	 9 (30) 7 (23) • 3 (10) • 1 (3) • 1 (3) • 1 (3) • 1 (3) 6 (20) 2 (7) 2 (7) 4 (13)
Статус первичного ЗНО на момент постановки диагноза МДС, n (%) Полная ремиссия Другое	 24 (80) 6 (20)
Медиана количества линий предшествующей терапии для всей группы, n (диапазон)	2 (1-10)
Медиана количества линий терапии для пациентов с лимфомами, n (диапазон)	3 (1-10)
Лучевая терапия, n (%)	17 (57)
Предшествующая химиолучевая терапия, n (%) ABVD BEACOPP CHOP-подобные режимы FCR HyperCVAD-R FCD FAC Другие Только лучевая терапия Неизвестно	 4 (13) 6 (20) 5 (17) 2 (7) 2 (7) 1 (3) 1 (3) 5 (17) 1 (3) 3 (10)
Ауто-ТГСК среди пациентов с лимфомами, n (%)	10 (63)
Вариант ВДХТ, n (%) BEAM/R-BEAM CEAM Бендамустин+Мелфалан Неизвестно	 7 (70) 1 (10) 1 (10) 1 (10)
Время от постановки диагноза первичного ЗНО до вт-МДС, медиана (диапазон), лет	6 лет (2-19)
Цитогенетический риск по Armand, n (%) Стандартный риск Неблагоприятный	 6 (20) 24 (80)
Вариант вт-МДС, n (%) МДС-МД МДС-ЛД МДС-КС МДС-ИБ МДС-5q– МДС-Н	 4 (13) 0 0 24 (80) 1 (3) 1 (3)
TPSS, n (%) Хороший прогноз Промежуточный прогноз Неблагоприятный прогноз Не уточнено	 3 (10) 12 (40) 12 (40) 3 (10)

Морозова Е. В., Барабанщикова М. В., Власова Ю. Ю., Юровская К. С., Гиндина Т. Л., Бархатов И. М., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ПРОДВИНУТЫМИ ФАЗАМИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

Клиника НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. Несмотря на широкое использование ингибиторов тирозинкиназ 2-го и 3-го поколения, прогноз пациентов с продвинутыми стадиями ХМЛ все еще остается неблагоприятным.

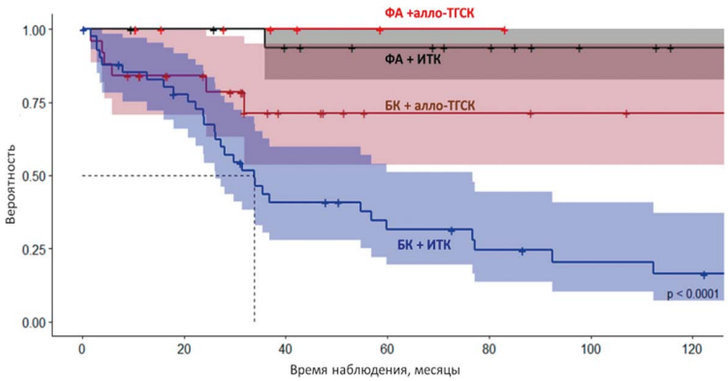
Цель работы. Сравнить результаты консервативной терапии и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у пациентов с продвинутыми стадиями ХМЛ.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование были включены 162 пациента с ХМЛ БК / ФА с алло-ТГСК + ИТК (n=62/20) или без (n=70/10, ИТК) алло-ТГСК в анамнезе. Все пациенты получали алло-ТГСК с режимом кондиционирования пониженной интенсивности доз. В группу консервативной терапии с ИТК были включены пациенты с прогрессированием по заболеванию, поздним

направлением в трансплантационный центр, отказом пациента от алло-ТГСК или отсутствием донора. Группы пациентов с алло-ТГСК + ИТК и ИТК не различались по возрасту, полу, сопутствующей патологии, фазе заболевания и наличию дополнительных хромосомных аберрации (ДХА) (табл.). Общая выживаемость (ОВ) определялась как время от начала лечения (алло-ТГСК /ИТК, ПХТ) до смерти, бессобытийная выживаемость (EFS) — как время между началом лечения и потерей ответа или посттрансплантационным рецидивом, смертью. Ответ был оценен в соответствии с рекомендациями European Leukemia Net.

Результаты и обсуждение. Ме времени наблюдения составила 44 мес. (1–344). Приживление было зарегистрировано в 86% (n=71). Летальность, не связанная с рецидивом, составила 10% и 18% в течение 100 дней и 1 года соответственно. Кумулятивная частота рецидивов в течение двух лет составила 39%. Данные об ответе были доступны для 71 пациента в группе ИТК: 36 (59%) пациентов не ответили на терапию, 22 (34%), 1 (2%) и 2 (3%) достигли ПГО, ПЦО и ПМО соответственно. Среди 10 пациентов без БК в анамнезе 1 больной не ответил на терапию, тогда как 5 достигли ПГО, 2 — ПЦО и 2 — ПМО. 69 пациентов погибли на фоне прогрессирования ХМЛ. С целью оценки влияния алло-ТГСК на ОВ пациентов в продвинутых фазах ХМЛ был использован метод ландмарк-анализа на 2 и 3 года, в котором за начальную точку была выбрана дата возникновения максимальной фазы: ФА или БК. При выполнении ландмарк-анализа на 2 года алло-ТГСК значимо улучшала ОВ пациентов с БК в анамнезе — 71% по сравнению с теми, кто получал консервативную терапию ИТК — 28% (p<0,0001). В модели Кокса алло-ТГСК также была ассоциирована с более высокой ОВ по сравнению с ИТК (ОР 0,37 (95%ДИ 0,15–0,89), p=0,026). Ландмарк-анализ на 3 года показал преимущество в ОВ в группе пациентов с БК в анамнезе и алло-ТГСК — 82% над группой пациентов, получавших только консервативную терапию с включением ИТК — 32% (p<0,0001) (рис.). Этот факт был подтвержден в модели Кокса, в котором выполнение алло-ТГСК значимо улучшало 5-летнюю ОВ (ОР 0,22 (95%ДИ 0,07–0,74), p=0,014), в то время как наличие БК в анамнезе ухудшало 5-летнюю ОВ (ОР 20,5 (95% ДИ 2,77–151,45), p=0,003).

Заключение. Несмотря на значимые успехи ИТК в терапии пациентов в ХФ ХМЛ, алло-ТГСК остается единственным излечивающим методом терапии в группе неблагоприятного прогноза. Своевременное направление пациентов с ФА и БК в трансплантационный центр может улучшить результаты терапии этой группы.



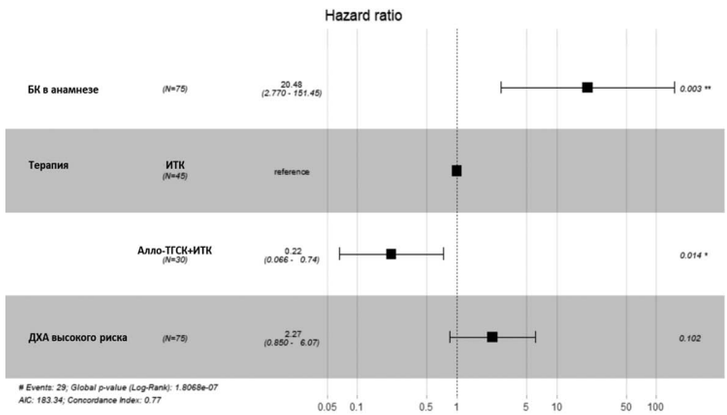


Таблица. Характеристика пациентов

Характеристика	ИТК (n=80)	Алло-ТГСК (n=82)	p
Пол Мужчина Женщина	 58 (73%) 22 (27%)	 57(70%) 25 (30%)	 0,55
Возраст на момент диагноза	38 (18-61)	34 (4-57)	0,04
Возраст на момент алло-ТГСК	40 (18-61)	37 (18-66)	0,19
Фаза по заболеванию ФА БК	 10 (12%) 70 (88%)	 20 (24%) 62 (76%)	 0,07
Фаза перед алло-ТГСК ХФ≥2 ФА БК		 49 (60%) 23 (28%) 10 (12%)	
Дополнительные хромосомные аномалии Да Нет	 33 (41%) 47 (59%)	 35 (43%) 47 (57%)	 0,87
Терапия ПХТ+ИТК ИТК ПХТ	 60 (86%) 10 (14%) 0 (0%)	 50 (61%) 30 (37%) 2 (2%)	0,054
Тип ИТК Иматиниб Дазатиниб Нилотиниб Бозутиниб Понатиниб	 73 61 32 8 4	 55 63 29 7 2	
Коморбидность Да Нет	 37 (46%) 43 (54%)	 36 (44%) 46 (56%)	 0,76
Тип БК Миелоидный Лимфоидный Смешанный Неизвестно	 43(61%) 17 (24%) 0 (0%) 10 (15%)	 26 (33%) 33 (42%) 3 (4%) 0 (0%)	
Поражение ЦНС Да Нет	 2 (2%) 78 (98%)	 4 (5%) 78 (95%)	0,42
Экстрамедуллярное поражение Да Нет	 1 (1%) 79 (99%)	 2 (2%) 80 (98%)	0,57
Донор Неродственный Родственный		 52 (63%) 30 (37%)	
HLA-совместимость (по 10 аллелям) Совместимый Частично совместимый Гаплоидентичный		 64 (78%) 12 (14%) 6 (8%)	
Источник ПСК Костный мозг Периферические стволовые клетки		 43(52%) 39 (48%)	
Среднее число CD34+ клеток/кг		4 (1-18)	
Профилактика РТПХ На основе посттрансплантационного циклофосфамида АТГ Метотрексат + ингибиторы кальциумневрина		 54 (66%) 15 (18%) 13 (16%)	
HCT-CI индекс 0 1 2 3		 49 (60%) 24 (30%) 8 (9%) 1 (1)	
EBMT фактор риска 2 3 4 5 6 7		 3 (4%) 9 (11%) 25 (30%) 33 (40%) 9 (11%) 3 (4%)	

Наумова К. В., Степанова Т. Ю., Кузьмина Т. П., Кривова С. П., Мордвинова Е. В.,

ВАЖНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. Лечение ХМЛ сопровождается развитием осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (сердечная недостаточность, удлинение интервала QT, артериальная гипертензия и др.), в основе которых — повреждение эндотелия сосудов под действием факторов

риска, в том числе применение противоопухолевой терапии, что приводит к развитию атеросклероза. Таким образом, выявление и своевременная коррекция дисфункции эндотелия (ЭД) может сдерживать развитие сердечно-сосудистых осложнений.

Цель работы. Выявить роль маркеров повреждения эндотелия и показателей липидного спектра в развитии ЭД у пациентов с хроническим миелолейкозом, принимающих ингибиторы тирозинкиназы I и II поколений.

Материалы и методы. На базе клиники и кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России (г. Самара) и ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург) обследовано 124 больных ХМЛ в возрасте от 30 до 50 лет, принимающих ИТК более 6 месяцев. В 1-ю группу (n=27) вошли пациенты, принимающие иматиниб в дозе 400 мг/сут., во 2-ю группу (n=25) — дазатиниб 100 мг/сут, в 3-ю группу (n=26) — нилотиниб 800 мг/сут, в группу сравнения (n=25) — пациенты, принимающие иматиниб в средней дозе 600 мг/сут., группу контроля составил 21 пациент с впервые выявленным ХМЛ. У всех пациентов определяли показатели липидного спектра (общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеинов высокой (ХС-ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой (ХС-ЛПНП), холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), триглицериды (ТГ), коэффициент атерогенности (КА)) и оценивали функцию эндотелия: С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, гомоцистеина, эндотелина-1 (ЭТ-1), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF).

Результаты и обсуждение. Более выраженные изменения липидного спектра отмечены у больных ХМЛ, принимающих ИТК II поколения, особенно нилотиниб 800 мг. Уровень ОХ составил 6,27±0,22 ммоль/л, ХС-ЛПНП — 4,33±0,28ммоль/л, ХС-ЛПОНП — 0,92±0,17 ммоль/л, ТГ — 1,85±0,07 ммоль/л, КА — 3,94±0,27, что было достоверно (p<0,001) выше, чем в других исследуемых группах. Уровень ХС-ЛПВП достоверно (p<0,001) снижался до 1,16±0,10 ммоль/л в сравнении с другими группами пациентов. Выявлено наличие ЭД: увеличение (p<0,01) уровня гомоцистеина, ЭТ-1 и VEGF (14,84±0,26 мкмоль/л, 0,92±0,05 фмоль/мл, 166,57±12,41 пг/мл соответственно) в 3-й группе по сравнению с 1-й и 2-й группами (9,58±0,30 и 10,89±0,37 мкмоль/л, 0,18±0,06 и 0,34±0,04 фмоль/мл, 54,75±7,47 пг/мл и 108,91±12,84 пг/мл соответственно) и с группами сравнения (10,14±0,33 мкмоль/л, 0,22±0,06 фмоль/мл, 76,84±7,18 пг/мл) и контроля (9,32±0,28 мкмоль/л, 0,07±0,04 фмоль/мл, 36,47±6,64 пг/мл). Корреляционный анализ показал достоверную выраженную зависимость маркеров повреждения эндотелия и показателей липидного обмена.

Заключение. Воздействие ИТК на эндотелий сосудов приводит к развитию системного воспаления и нарушению функции эндотелия, более выраженных при применении ИТК II поколения. Взаимосвязь показателей липидного спектра и маркеров повреждения эндотелия у пациентов с ХМЛ свидетельствует о единстве процессов атерогенеза и ЭД.

Никитина Т. П.[1], Шевченко Ю. Л.[2], Ионова Т. И.[1], Мельниченко В. Я.[2]

ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ И ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ВЫГОРАНИЕ У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ, ОКАЗЫВАЮЩИХ ПОМОЩЬ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ, В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

[1]Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ, [2]Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, г. Санкт-Петербург

Введение. Деятельность медицинских работников, в особенности специалистов, оказывающих помощь пациентам с онкологическими/онкогематологическими заболеваниями, сопровождается высоким нервно-психическим напряжением и значительным стрессом, что может способствовать развитию профессионального выгорания (ПВ).

Цель работы. Изучение психического здоровья и ПВ среди медицинских работников, оказывающих плановую медицинскую помощь пациентам онкогематологического профиля в условиях пандемии COVID-19.

Материалы и методы. В исследование включены врачи, профессиональная деятельность которых связана с ведением онкогематологических больных и которые приняли участие в наблюдательном исследовании «Качество жизни на фоне пандемии коронавируса» (КЖ-Ков-21) в январе – феврале 2021 года. В рамках опроса на основе интернет-ресурса медицинские работники заполняли следующие электронные формы: цифровую оценочную шкалу (ЦОШ) качества жизни, Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS), опросник профессионального выгорания Maslach Burnout Inventory (MBI) и специальную анкету, содержащую социодемографическую информацию и вопросы о связанных с пандемией проблемах в повседневной жизни.

Результаты и обсуждение. В анализ включены данные анкетирования 81 специалиста из 24 городов РФ. Средний возраст врачей — 43,9±11,8 года (26–71), 67% специалистов — женщины. Профессиональный стаж в среднем составил 18,6 года (1–47). Из общего числа специалистов, участвовавших в опросе, 48% указали, что перенесли коронавирусную инфекцию, 15% — не уверены, болели ли они COVID-19; 64% отметили, что их родственники болели COVID-19. В целом 80,2% врачей отметили ухудшение своего качества жизни в период пандемии. Негативные изменения психоэмоционального функционирования за время пандемии имелись у 67,5% специалистов; у 25% они были существенными. Повышенный/пограничный уровень тревоги установлен у 22,2%, пограничный/повышенный уровень депрессии — у 16% специалистов. Сформированный синдром ПВ определен у 13,6% врачей; у этих специалистов имелся высокий уровень проблем по всем трем шкалам опросника MBI. Признаки синдрома ПВ наблюдали у 38,3% врачей; у них регистрировался высокий уровень эмоционального истощения и/или деперсонализации. У 46,2% врачей отсутствовали признаки ПВ.

Заключение. У большинства врачей, оказывающих помощь онкогематологическим больным в условиях стационара, в период пандемии COVID-19 наблюдали ухудшение психоэмоционального функционирования. У значимой доли специалистов имеет место пограничный/повышенный уровень тревоги и/или депрессии. Более чем у половины врачей отмечено ПВ разной степени выраженности. В условиях пандемии для проведения своевременных профилактических мероприятий необходима периодическая оценка степени сформированности синдрома ПВ среди медицинского персонала для выявления специалистов, имеющих высокий риск его развития.

Никулина Е. Е., Рисинская Н. В., Смирнова С. Ю., Рыжикова Н. В., Бадмажапова Д. С., Габеева Н. Г., Звонков Е. Е., Фирсова М. В., Соловьев М. В., Судариков А. Б., Менделеева Л. П.

ОПУХОЛЕВЫЕ МАРКЕРЫ В СЦДНК У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Для малоинвазивной диагностики, а также в случаях, когда биопсия опухолевой ткани затруднительна или не может быть выполнена, в настоящее время используется исследование сцДНК в биологических жидкостях организма. Оценка молекулярной гетерогенности опухоли и динамики опухолевого процесса важна также для диагностики, определения прогноза, мониторинга эффективности терапии и рецидивов. В предыдущих работах показано увеличение концентрации сцДНК у пациентов на фоне прогрессии онкозаболеваний. Важно отметить, что количество сцДНК — неспецифический показатель, не отражающий ее качественный состав.

Циркулирующая опухолевая ДНК характеризуется генетическими изменениями (набор определенных мутаций, микросателлитная нестабильность, хромосомные перестройки), которые присутствуют только в опухолевой ткани, что позволяет отличить ее от нормальной сцДНК. В данной работе мы попытались дать относительную количественную оценку ДНК опухоли в тотальной сцДНК.

Цель работы. Оценить диагностические возможности исследования сцДНК у пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

Материалы и методы. В исследование включены 12 пациентов ФГБУ «НМИЦ гематологии»: 4 — с первичной медиастинальной В-клеточной лимфомой (ПМВКЛ), 6 — с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДБККЛ) и 2 — с множественной миеломой (ММ) с плазмоцитомой (П). Плазму получали из цельной крови; сцДНК выделяли коммерческим набором (Quagen, Германия) согласно протоколу производителя. STR-профили оценивали с помощью ПЦР с панелью праймеров к 19 тетрануклеотидным STR-маркерам и маркеру амелогенина COrDIS Plus (ООО «Гордиз», Россия). Фрагментный анализ ПЦР-продуктов выполняли на генетическом анализаторе «Нанофор-05» (СИНТОЛ). Анализ STR-профилей выполняли с помощью программы GeneMapper v.4 (Applied Biosystems, США), сравнивая биоптаты опухолей, сцДНК и контрольную ДНК из буккального эпителия пациентов, ПК, КМ. В-клеточную клональность в биоптате и сцДНК у пациентов с ПМВКЛ и ДВККЛ исследовали методом фрагментного анализа (праймеры Biomed-2). Мутации в гене MYD88 определяли методом АС-ПЦР, в генах KRAS, NRAS при ММ — секвенированием по Сэнгеру.

Результаты и обсуждение. У всех пациентов, кроме одного (пациент № 4), в биоптатах выявлены потеря гетерозиготности (LOH, loss of heterozygosity) или появление нового аллеля со вставкой +4 нуклеотида (EMAST, elevated microsatellite alteration at selected tetranucleotides) (табл.). У 6 пациентов эти события нашли только в биоптатах (пациенты № 1, 2, 5, 7, 8, 11), у 3 аллельная нагрузка по найденным мутациям была ниже, чем в биоптате (пациенты № 6, 9, 12). У 2 пациентов с ПМВКЛ (№ 3, 4) нагрузка мутантных аллелей в сцДНК была выше, чем в биоптате, причем в одном случае мутации присутствовали только в сцДНК (пациент № 4). У пациента № 10 (ДВККЛ) STR-профили биоптата и сцДНК не совпали.

Заключение. В большинстве случаев из-за невысокого содержания опухолевой ДНК в сцДНК для молекулярного анализа необходимы высокочувствительные методы, исключающие конкурентную ПЦР. Однако иногда количество ДНК опухоли в сцДНК превышает содержание ее в биоптате. Несовпадение мутационных профилей биоптата опухоли и сцДНК может указывать на существование в организме разных опухолевых клонов или второй опухоли.

Таблица. Распределение STR-локусов с потерей гетерозиготности (LOH) и нестабильностью (EMAST)

Диагноз	№	Материал	В-клональность	соматические мутации	D1S1656	D2S441	D3S1358	D5S818	D7S820	D8S1179	D10S1248	D12S391	D13S317	D16S539	D18S51	D21S11	D22S1045	CSF1PO	FGA	SE33	TH01	TPOX	VWA	Амелогенин X	Амелогенин Y
ПМВКЛ	1	биоптат	Vk+		LOH32%																				
		сцДНК	Vk+		н/и																				
	2	биоптат	IgH+									LOH39%									LOH28%				
		сцДНК	IgH+									н/и									н/и				
	3	биоптат	IgH+						LOH18%							LOH22%							EMAST30%		
		сцДНК	IgH+						LOH29%							LOH56%							EMAST52%		
	4	биоптат	IgH+												н/и						н/и				
		сцДНК	IgH+												LOH29%						LOH43%				
	5	биоптат	IgH+						LOH31%				LOH36%			LOH50%			LOH46%						
		сцДНК	IgH+						н/и				н/и			н/и			н/и						
	6	биоптат	IgH+			LOH33%																	LOH78%		
		сцДНК	IgH+			LOH17%																	LOH29%		
ДВККЛ	7	биоптат	IgH+				LOH77%											EMAST72%							
		сцДНК	IgH+				н/и											н/и							
	8	биоптат	IgH+									LOH28%													
		сцДНК	IgH+									н/и													
	9	биоптат	IgH+	MYD88 100%		LOH83%			LOH83%									LOH72%							
		сцДНК	IgH+	MYD88 68%		LOH37%			LOH43%									LOH49%							
	10	биоптат	IgH+		н/и			EMAST43%		н/и		н/и			LOH35%										
		сцДНК	IgH+		LOH48%			н/и		LOH36%		LOH39%			н/и										
ММ +П	11	биоптат		NRAS Q61E						LOH91%							LOH97%								
		сцДНК		мало						н/и							н/и								
	12	биоптат			LOH84%	EMAST47%								LOH83%	LOH77%										LOH80%
		сцДНК			LOH32%	EMAST28%								н/и	н/и										LOH40%

Примечание: н/и — неинформативно; определяемый маркер совпадает с маркером в контрольной ДНК.

Панкрашкина М. М.[1], Виноградова О. Ю.[1,2,3], Черников М. В.[4], Шихбабаева Д. И.[1], Кочкарева Ю. Б.[1], Муха Л. А.[1], Перова В. П.[4], Птушкин В. В.[1,2,3]

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОПОЭТИНОВ В СЛУЧАЯХ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

[1]Московский городской гематологический центр ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», [2]ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, [3]ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра гематологии, онкологии и лучевой терапии, [4]Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы

Введение. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, или первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) — орфанное заболевание, сопровождающееся тромбоцитопенией. Одним из новых и перспективных методов лечения. ИТП в последние годы стало использование агонистов рецепторов тромбопоэтина (аТПОр). Учитывая различия в механизме действия препаратов, проводятся попытки переключения с одного препарата на другой. Получены данные о том, что в случаях первоначальной или развившейся резистентности к одному из препаратов, а также непереносимости (аТПОр), возможно переключение с одного на другой. Однако данные немногочисленных публикаций об эффективности данного подхода при резистентности ИТП разнятся от 50 до 93%.

Цель работы. Оценить возможность переключения с одного аТПОр на другой путем оценки достижения тромбоцитарного ответа при смене терапии.

Материалы и методы. Терапия аТПОр была проведена 397 пациентам с диагнозом первичной ИТП, получившим 1 или более линий терапии. Ромиплостим получили 293 пациента, эльтромбопаг — 104 больных. В группе, получавшей терапию ромиплостимом, тромбоцитарного ответа не достиг 51 (17%) пациент. Повторное назначение (аТПОр) — эльтромбопага в этой группе было выполнено у 24 (47%) пациентов. В группе, получавшей терапию эльтромбопагом, тромбоцитарного ответа не достигли 37 (35%) пациентов, из них 32 (86%) получили в дальнейшем повторное назначение (аТПОр) — ромиплостимом. Среди них в группе повторного назначения ромиплостима лиц мужского пола было 13 (40%), женского — 19 (60%), медиана возраста на момент начала терапии аТПОр составила 55 (18–81) лет, медиана уровня тромбоцитов на момент начала терапии аТПОр составила 24 (1–47)×10^9 /л, число линий до начала терапии аТПОр: 1 у 23 (72%) пациентов, 2 и более линий терапии — 9 (28%) пациентов. Среди них в группе повторного назначения эльтромбопага лиц мужского пола было 10 (42%), женского — 14 (58%), медиана возраста на момент начала терапии аТПОр составила 57 (29–77) лет, медиана уровня тромбоцитов на момент начала терапии аТПОр составила 21 (5–43)×10^9 /л, число линий до начала терапии аТПОр: 1 у 15 (63%) пациентов, 2 и более линий терапии — 9 (37%) пациентов. Медиана длительности терапии при применении ромиплостима составила 116 (4–368), эльтромбопага — 26 (2–252) недель соответственно. Характеристики пациентов представлены в таблице. Обе группы оказались сопоставимы между собой по указанным параметрам.

Результаты и обсуждение. Из 32 пациентов, переключенных с эльтромбопага на ромиплостим, тромбоцитарного ответа достигли 23 (72%) больных. Полный ответ на лечение получен у 14 (44%) больных и частичный ответ у 9 (28%) пациентов. Из 24 пациентов, переключенных с ромиплостима на эльтромбопаг, тромбоцитарный ответ достигнут у 12 (50%) больных, при этом полный ответ — у 10 (42%) пациентов, 2 (8%) пациента имели частичный ответ на лечение. Результаты терапии после смены аТПОр представлены на рис.

Рис. Результаты терапии после смены аТПОр



Заключение. Исследование показало возможность достижения тромбоцитарного ответа и его сохранение у пациентов с ИТП в случае неудачи терапии (аТПОр) при предшествующей резистентности к одной или более линиям терапии.

Таблица. Характеристики пациентов

Показатель	Ромиплостим-2 (n=32)	Элтромбопаг-2 (n=24)
Мужчины, n (%) / Женщины, n (%)	13 (40%) / 19 (60%)	10 (42%) / 14 (58%)
Медиана возраста начала терапии аТПОр, лет	55 (18 – 81)	57 (29-77)
Медиана PLT на начало терапии аТПОр, x10⁹ /л	24 (1 – 47)	21 (5 – 43)
Число линий терапии ИТП до начала аТПОр, n (%) 1 2 и более	 23 (72%) 9 (28%)	 15 (63%) 9 (37%)
Спленэктомия, n (%)	4 (17%)	6 (25%)

Петинати Н. А.[1], Дризе Н. И.[1], Арапиди Г. П.[2], Шендер В. О.[2], Лагарькова М. А.[2], Кузьмина Л. А.[1], Паровичникова Е. Н.[1], Савченко В. Г.[1]

РАЗЛИЧИЯ В СЕКРЕТОМЕ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЭФФЕКТИВНЫХ И НЕЭФФЕКТИВНЫХ ПРИ ПРОФИЛАКТИКЕ ОСТРОЙ РЕАКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства»

Введение. Мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (МСК) здоровых доноров применялись для профилактики развития острой реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) после аллогенной трансплантации костного мозга. Введение МСК пациентам было не всегда эффективно, у некоторых пациентов развилась острая РТПХ.

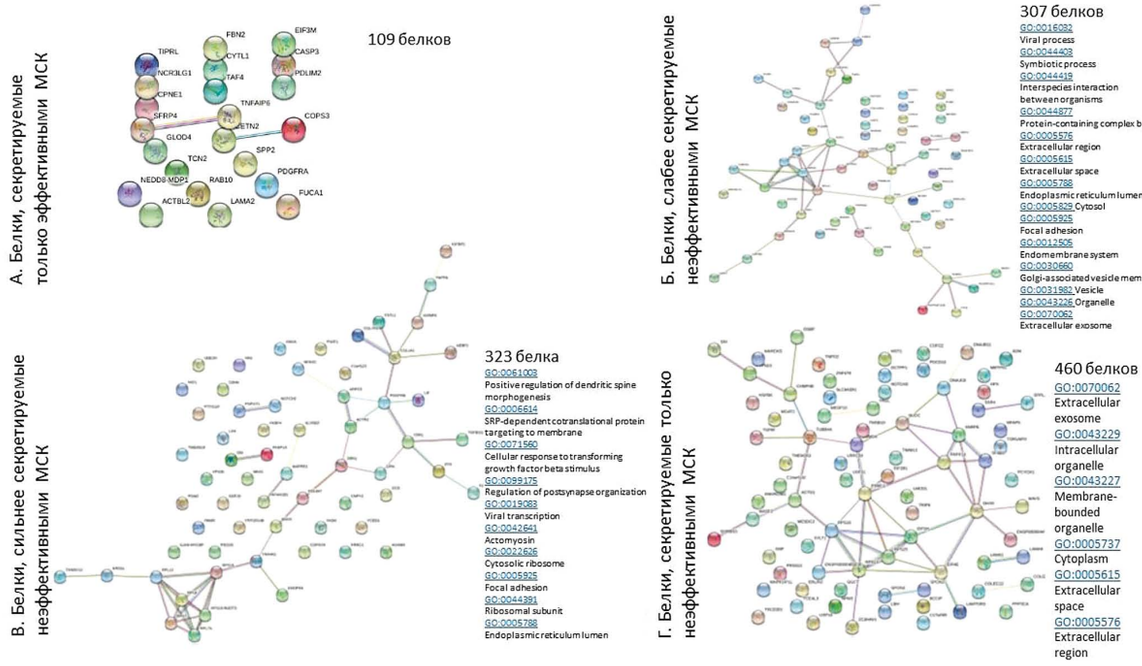
Цель работы. Изучение различий в секретируемых белках между эффективными и неэффективными в профилактике РТПХ образцами МСК.

Материалы и методы. Исследовали секретом вводимых пациентам МСК. Было исследовано 2 образца МСК, после введения которых у пациентов развилась острая РТПХ, и 5 образцов, после введения которых этого не произошло. Для анализа МСК культивировали в среде aMEM с 10% эмбриональной телячьей сыворотки. На 2-м пассаже конфлюентные культуры МСК отмывали 5 раз фосфатным буфером, а затем переводили на бессывороточную среду RPMI1640 без фенолового красного на 24 часа; супернатанты исследовали для определения секретируемых этими клетками белков. Анализ секретома проводили с использованием масс-спектрометра TripleTOF 5600+ с источником ионов NanoSpray III, соединенных с NanoLC Ultra 2D+ nano-HPLC System. Для характеристики идентифицированных белков использовали онлайн-сервис STRING-db и базу данных GO (Gene ontology).

Результаты и обсуждение. Всего было проанализировано 1965 белков. Анализ секретома исследованных образцов МСК выявил существенные различия между эффективными и неэффективными образцами. Было выявлено 109 белков, секреция которых наблюдалась только в эффективных образцах МСК (рис. А). Обращает на себя внимание отсутствие в неэффективных образцах секреции таких важных для иммуномодулирующей функции МСК белков как PDGFRA, TNFa, SPP2 и FBN2. Кроме того, 307 белков слабее секретировались неэффективными МСК (рис. Б). Важнейшими из них представляются белки рибосом, факторы трансляции и особенно белки, связанные с образованием экзосом, а также белки межклеточных взаимодействий и фокальных контактов. К 323 белкам, сильнее секретируемым в неэффективных образцах, относятся белки, сопровождающие ответ на TGFb, т.е. участвующие в регуляции состояния покоя стволовых кроветворных клеток и некоторых иммунологических реакциях (рис. В). Оказалось, что 460 белков секретируются только неэффективными МСК (рис. Г). Подавляющее большинство этих белков ассоциировано с мембран-связанными органеллами. Кроме того, были выявлены белки экзосом, которые не секретировались эффективными МСК. Особо интересно, что неэффективные МСК секретируют группу белков, связанных с ацетилированием, вероятно, участвующих в эпигенетической регуляции.

Заключение. Эффективные и неэффективные МСК, использованные для профилактики острой реакции трансплантат против хозяина, значительно различаются по уровню и составу секретируемых белков.

Работа была выполнена при поддержке гранта РФФИ 19-29-04023.



Петренко А. А.[1], Комиссаров А. А.[2], Кислова М. И.[1], Дмитриева Е. А.[1], Васильева Е. Ю.[2], Виноградова О.Ю.[1], Птушкин В. В.[1], Никитин Е. А.[1]

ХАРАКТЕРИСТИКА РАННЕГО СПЕЦИФИЧЕСКОГО ГУМОРАЛЬНОГО И КЛЕТОЧНОГО ОТВЕТА ПРОТИВ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ ОДНОЙ ДОЗОЙ ГАМ-КОВИД-ВАК

[1]ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»,
[2]ГБУЗ «Городская клиническая больница им. И.В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Введение. Пациенты с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) имеют вариабельный иммунный ответ на вакцинацию против различных инфекций из-за иммунодефицита, обусловленного болезнью и ее лечением. Опыт вакцинации против COVID-19 у онкогематологических пациентов невелик и в основном ограничивается исследованиями гуморального иммунитета (Herishanu, 2021).

Цель работы. Оценить гуморальный и клеточный иммунный ответ на вакцинацию первым компонентом вакцины Гам-КОВИД-Вак.

Материалы и методы. Оценка титра вирус-специфических антител IgG в сыворотке крови проводится с помощью автоматического хемилюминесцентного иммуноанализатора серии CL с совместимыми наборами реагентов (Abbott Architect, США). Анализ Т-клеток, специфичных к антигенам вируса SARS-CoV-2, выполняется с использованием набора IFNγ ELISpot (CTL, США) путем стимуляции МКПК в бессывороточной тестовой среде CTL пулом пептидов, перекрывающих последовательности белков N, M и S вируса SARS-CoV-2.

Результаты и обсуждение. В исследование включены 29 пациентов с диагнозом ХЛЛ. Характеристика пациентов приведена в таблице. Данные о вирус-специфических антителах и Т-клеточном ответе на вакцинацию COVID-19 у пациентов с ХЛЛ были доступны для 21 пациента по каждому методу исследования соответственно. В исследуемой группе преобладали пациенты, получающие терапию ингибиторами BTK/BCL2, из которых 10 пациентов получали ибрутиниб содержащий режим, 3 — венетоклакс содержащий, 8 — комбинированную терапию. У 18 пациентов в анамнезе было применение анти-CD20 моноклональных антител, причем медиана времени от получения антитела до вакцинации была 20,2 месяца. В состоянии после проведенной химиотерапии находились 6 пациентов, 2 никогда не получали лечение, из них 6 пациентов находились в рецидиве/прогрессии заболевания. Ни одному пациенту не проводилась вакцинация во время проведения химиотерапии. В вышеописанной группе пациентов медиана различий уровня специфических антител против COVID-19 во фракции IgG составила 0 г/л (рис. 1). Отмечено, что уровень IgG на 21 день после вакцинации значимо повышался у 5 пациентов, 4 из которых перенесли инфекцию COVID-19 и имели остаточный уровень специфического IgG до вакцинации, 1 пациент, вероятно, перенес инфекцию бессимптомно. У 1 пациента отмечено снижение уровня антител. Для Т-клеточного ответа медиана различий 0–21 день составила 23 пятна/1×10^5 (97%CI 3–265) для S-белка (рис. 2 и 3). Значимого прироста для нуклеокапсидного (N) и мембранного (M) белков не обнаружено.

Заключение. Таким образом, на 21-й день от момента вакцинации одной дозой Гам-КОВИД-Вак был отмечен значимый Т-клеточный ответ (p=0,027). Стоит отметить, что полученный в исследовании Т-клеточный ответ (медиана 98 пятен/1x10^5) сопоставим с описанными в литературе данными относительно здоровой популяции конвалесцентов (Molodtsov, 2021), но ниже, чем у вакцинированных (Tukhvatulin, 2021). Ранний гуморальный ответ не показал значимого прироста, что может быть определено описанным для пациентов с ХЛЛ сниженным и отсроченным иммунным ответом на различные варианты вакцинации (Кислова, 2021).

Таблица. Характеристика пациентов

Параметр	Результат
Мужчины/женщины	20/9
Стадия по Binet A B C	 1 16 12
Медиана времени от постановки диагноза до вакцинации, месяцы (разброс)	90,3 (17,5–200,6)
Статус терапии Наблюдай и жди Состояние после проведенной химиотерапии Рецидив/прогрессия На терапии ингибиторами BTK/BCL2 содержащими режимами Ибрутиниб Ибрутиниб + ритуксимаб Венетоклакс Венетоклакс + обинутузумаб Ибрутиниб + венетоклакс Ибрутиниб + венетоклакс + обинутузумаб Ибрутиниб + венетоклакс + ритуксимаб	 2 6 6/8 21 7 3 1 2 5 2 1
Медиана числа линий в анамнезе (разброс)	1 (0–5)
Пациенты, получавшие анти-CD20 в анамнезе	18
Медиана времени от получения анти-CD20 до вакцинации, месяцы (разброс)	20,2 (0,2–85,2)
Медиана общего уровня антител до вакцинации, г/л IgG IgM IgA	 5,76 (0,54–11,86) 0,36 (0,03–8,3) 0,57 (0,07–2,38)
Делеция 17p (%)	8/27 (30)
Немутированный вариант IGHV (%)	17/21 (81)
Медиана абсолютного числа лимфоцитов до вакцинации (разброс)	8,4x10^3/мкл (2,18–242,1)

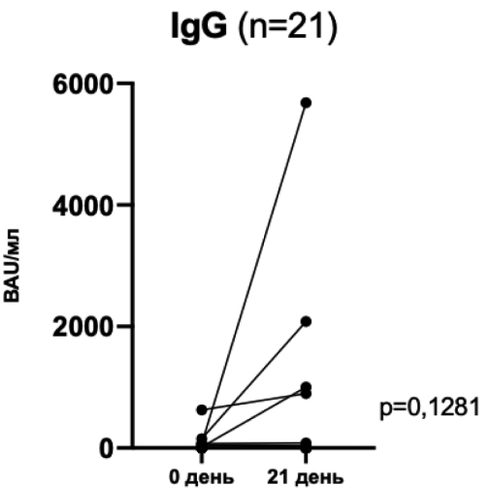


Рис. 1.

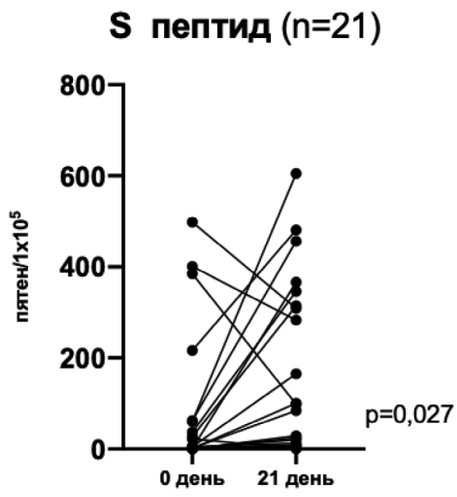


Рис. 2.

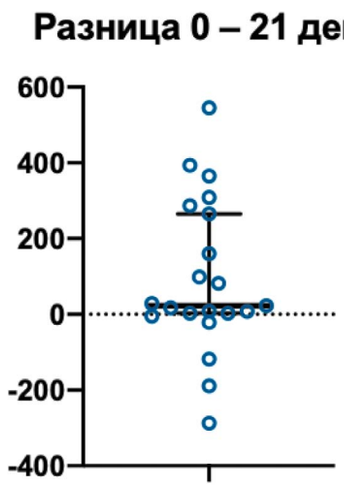


Рис. 3.

Петренко А. А.[1], Дмитриева Е. А.[1], Кислова М. И.[1], Никитин К. Е.[2], Головко В. А.[2], Баранова А. В.[3], Виноградова О.Ю.[1], Птушкин В. В.[1], Никитин Е. А.[1]

ЗНАЧИМОЕ СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19: ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ РЕЖИМА САМОИЗОЛЯЦИИ

[1]ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», [2]Московский физико-технический институт (МФТИ), факультет радиотехники и кибернетики, Москва, [3]Школа системной биологии, Университет Джорджа Мейсона, Фэрфакс, Вирджиния, США

Введение. Пандемия COVID-19 повлекла за собой существенную реорганизацию медицинской помощи пациентам с гематологическими злокачественными новообразованиями.

Цель работы. Оценить влияние мер, направленных на профилактику инфекций SARS-CoV-2, на частоту смешанных и бактериальных инфекций у пациентов с ХЛЛ.

Материалы и методы. Регистрация инфекционных эпизодов: инфекции были разделены на группы в зависимости от локализации в соответствии с CTCAE v5.0. В структуре инфекционных осложнений выделены группы типичных бактериальных, вирусных и грибковых инфекций. Остальные инфекции были отнесены к смешанной (неопределенной) группе. Мы сравнили частоту инфекционных эпизодов пациентов с ХЛЛ до и после введения ограничительных мер в связи с COVID-19 в Москве (1-й период: 1 апреля 2019 г. — 31 марта 2020 г.; 2-й период: 1 апреля 2020 г. — 31 марта 2021 г.). Инфекции оценивались проспективно с помощью еженедельных телефонных звонков каждому пациенту. Статистическая оценка частоты эпизодов инфекций: фактический уровень заболеваемости сравнивается с показателями, прогнозируемыми моделью AutoRegressive Moving Average (ARMA), обученной на данных, собранных за год до пандемии.

Результаты и обсуждение. В финальный анализ вошли 193 пациента с ХЛЛ (женщины: N=75 (39%), мужчины: N=118 (61%). С 1 апреля 2020 г. по 31 марта 2021 г. умерли 40 пациентов (прогрессия — 15 (37,5%), COVID-19 — 20 (50%), инфекция — 1, другие причины — 4 (10%)). Всего мы выявили 110 эпизодов бактериальных инфекций, 115 вирусных инфекций и 247 эпизодов смешанных инфекций, не связанных с COVID-19 (n=88). По сравнению с первым периодом снижение частоты инфекционных эпизодов во втором периоде в группе бактериальных и смешанных инфекций составило 60,7 и 76,5% соответственно. Еженедельный график частоты инфекций для всей выборки пациентов показан на рис. 1. Одной из ограничительных мер было сокращение количества посещений медицинских учреждений. После нормализации данных среднее количество амбулаторных посещений в месяц снизилось с 271 в первом периоде до 172 во втором периоде (p<0,0001). Обнаружилась значимая корреляция между количеством посещений и частотой бактериальных и смешанных инфекций (коэффициент корреляции Пирсона = 0,39 и 0,73, среднее значение за 2 месяца). В первые 6 месяцев применения ибрутиниба частота инфекционных осложнений выше, и этот фактор мог исказить результаты исследования. Для исключения этой гипотезы пациенты были разделены на четыре когорты в зависимости от срока начала лечения ибрутинибом (2015–2016, 2017, 2018 и 2019 гг.). Тенденция к снижению частоты инфекций после введения ограничительных мер наблюдалась во всех подгруппах (рис. 2). Таким образом, начало применения ибрутиниба не было существенным фактором.

Заключение. Обнаружено снижение заболеваемости бактериальными и смешанными инфекциями в течение первого года пандемии, вероятно, из-за ограничительных мер, связанных с SARS-CoV-2. Положительная корреляция между амбулаторными посещениями и частотой бактериальных инфекций указывает на роль внутрибольничной инфекции и свидетельствует о необходимости реорганизации помощи пациентам с ХЛЛ.

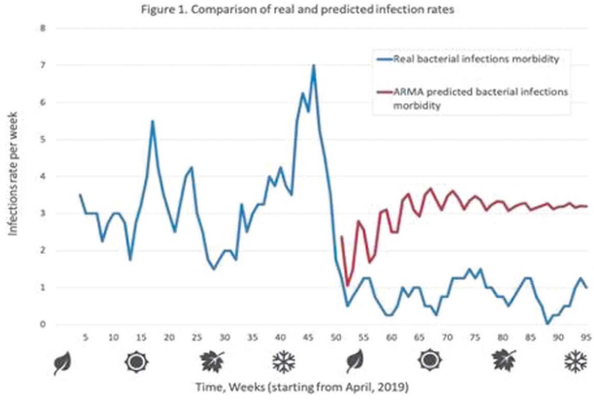


Рис. 1.

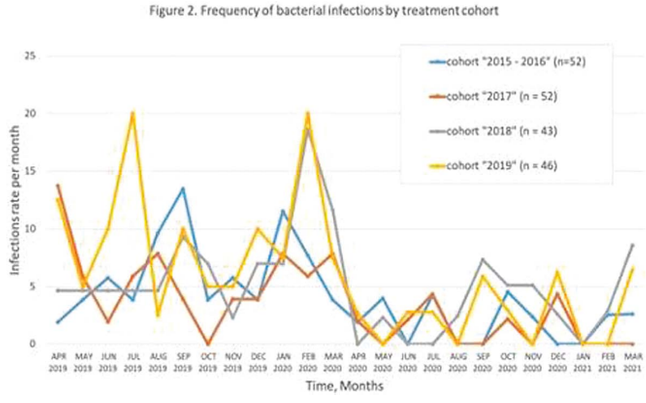


Рис. 2.

Петренко А. А.[1], Кислова М. И.[1], Дмитриева Е. А.[1], Новикова Т. Ю.[2], Кислицына М. А.[2], Обухова Т. Н.[2], Виноградова О.Ю.[1], Никитин Е. А.[1], Птушкин В. В.[1]

ИБРУТИНИБ И ВЕНЕТОКЛАКС В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА С КОМПЛЕКСНЫМ КАРИОТИПОМ

[1]ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», [2]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В эру таргетной терапии вопрос стратификации пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) по группам риска приобретает новое значение. Прогностические шкалы, такие так иерархическая модель H. Dohner, международный прогностический индекс, теряют свое значение. Место предиктора беспрогрессивной выживаемости (БПВ) занимает комплексный кариотип (КК) и другие маркеры. Показано, что медиана БПВ на терапии ибрутинибом у пациентов с наличием КК составляет 34 месяца, что значимо меньше, чем у остальной выборки. Таким образом, ибрутиниб не является оптимальной терапией для данной группы пациентов. КК составляет 11–18% первичных случаев ХЛЛ и до 40% случаев с прогрессией/рецидивами. Раннее проведение стандартного цитогенетического исследования дает возможность определить группу пациентов, для которой комбинированная терапия ибрутинибом и венетоклаксом является предпочтительной.

Цель работы. Оценить эффективность комбинированной терапии iVen у пациентов с комплексным кариотипом.

Материалы и методы. Данное наблюдательное исследование включает две группы пациентов неблагоприятного прогноза с наличием КК (>5 аберраций) или КК (>3 аберраций) в комбинации с делецией 17p. Первая проспективная когорта состоит из пациентов, получающих ибрутиниб в комбинации с венетоклаксом (IVen). Лечение начинается с ибрутиниба в дозе 420 мг в течение 2–3 месяцев с дальнейшим добавлением венетоклакса (максимальная доза 400 мг), начиная с этапа эскалации. Комбинированная терапия продолжается до полного ответа, определяемого как три последовательных ПЭТ-КТ-негативных и МОБ-негативных результата с интервалом в 3 месяца или неопределенно длительно. В ретроспективную когорту сравнения включены пациенты с КК, получавшие ибрутиниб в монорежиме (Imono). Ибрутиниб

назначался в дозе 420 мг в день до прогрессии или неприемлемой токсичности.

Результаты и обсуждение. В настоящий момент в исследование включено 75 пациентов: двадцать пять пациентов первой когорты и 50 пациентов второй когорты. Характеристика представлена в таблице. Полученные результаты демонстрируют, что при текущих сроках наблюдения существенных различий в ВБП и ОВ не получено (рис. 1). Существенно различалось качество ответа, достигнутого к срокам с 3-го по 12-й месяц. В группе пациентов, получавших Imono, большинство пациентов к 12-му месяцу достигли частичной ремиссии (ЧР) или ЧР с лимфоцитозом. У 21 пациента из группы IVen к настоящему моменту достигнута полная ремиссия (84%); из них у 9 МОБ-негативные результаты (рис. 2). Двое пациентов не завершили период эскалации. В группе Imono 4*7* достигли полной ремиссии. У 2 пациентов из группы IVen отмечена прогрессия заболевания, из них одна по причине трансформации в синдром Рихтера, подтвержденная морфологически.

Заключение. Комбинированная терапия ибрутинибом и венетоклаксом — эффективный пероральный режим для пациентов из группы высокого риска с наличием комплексных нарушений кариотипа. ВБП в обеих группах в настоящее время значимо не отличается, что, очевидно, связано с коротким периодом наблюдения. Пациенты, получающие режим iVen, достигают значительно более качественного ответа, что создает предпосылки для выполнения аллогенной трансплантации у этих больных.

Таблица. Характеристика пациентов

Характеристики	Ибрутиниб	Ибрутиниб + Венетоклакс	p
Всего пациентов	50	25	
Медиана возраста (разброс)	65 (34–83)	63 (47–81)	0,5627
Мужчины/женщины	28/22	14/11	0,9999
Стадия по Binet на начало терапии ибрутинибом A B C	 – 26 (52%) 24 (48%)	 – 10 (40%) 15 (60%)	 0,3268 0,3268
Стадия по Binet на начало терапии венетоклаксом A B C	 – – –	 – 21 (84%) 4 (16%)	
ECOG 0–1 2–4	 41 (82%) 9 (8%)	 25 (100%) –	 0,0595
КК (≥5 аберраций) КК (≥3 аберраций) + делеция 17p	42 (84%) 8 (16%)	18 (72%) 7 (28%)	0,2207
Делеция 17p	35 (70%)	15 (60%)	0,6955
Немутированный вариант IGVH	45/45 (100%)	23/25 (92%)	0,2394
Медиана предшествующих линий терапии (разброс)	2 (0–7)	2 (0–5)	0,9899
Синдром Рихтера	4 (8%)	1 (4%)	0,8700
БСВ к 12 месяцу	84,1%	84,7%	0,7014
ОВ к 12 месяцу	92%	92%	0,2804

Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость на терапии комбинацией ибрутиниба и венетоклакса

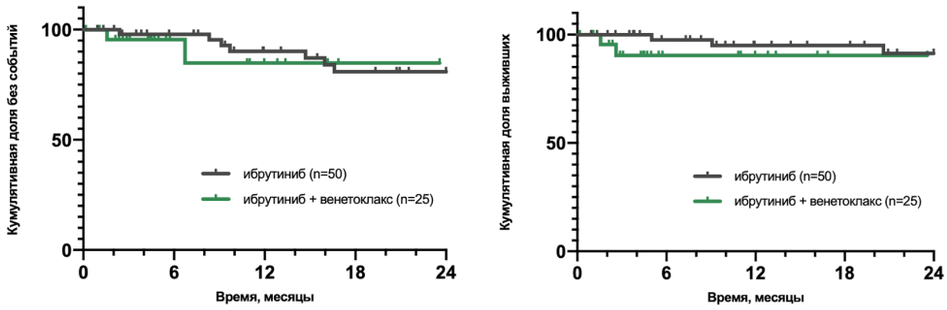
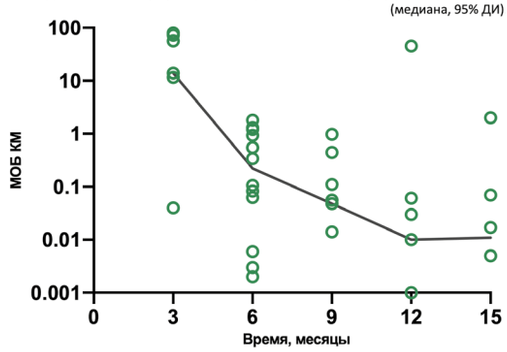


Рис. 2. Десятичный логарифм МОБ с интервалом 3 месяца между исследованиями (медиана, 95% ДИ)



Петрова А. Н.[1], Челышева Е. Ю.[1], Шухов О. А.[1], Быкова А. В.[1], Немченко И. С.[1], Гурьянова М. А.[1], Цыба Н. Н.[1], Судариков А. Б.[1], Степанова Е. А.[1], Мартынкевич И. С.[2], Туркина А. Г.[1]

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ В РЕМИССИИ БЕЗ ЛЕЧЕНИЯ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России», г. Санкт-Петербург

Введение. В настоящее время в мире более 3000 больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) участвуют в клинических исследованиях по наблюдению в ремиссии без лечения (РБЛ), и данный подход включен в современные российские и международные рекомендации. Оценка результатов длительного наблюдения в РБЛ является актуальной задачей для внедрения этого подхода в широкую клиническую практику.

Цель работы. Проанализировать отдаленные результаты наблюдения российской группы больных ХМЛ с глубоким молекулярным ответом (МО) после прекращения терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК).

Материалы и методы. Отмена терапии ИТК выполнена у 185 больных в хронической фазе ХМЛ с глубоким МО (как минимум МО4, BCR-ABL≤0,01% IS) длительностью ≥1 года, включая 113 пациентов в проспективном многоцентровом исследовании RU-SKI и 72 пациентов в ретроспективной группе (РГ; токсичность, беременность, желание пациента). Девять больных из РГ получали ИТК менее 3 лет. Молекулярным рецидивом и показанием к возобновлению ИТК считали потерю большого молекулярного ответа (БМО, BCR-ABL>0,1%); у беременных допускалось возобновление лечения при BCR-ABL>1%. Характеристики пациентов перед отменой: 39% мужчин, медиана (Me) возраста 43 (21–86) года.Иматиниб и ИТК 2-го поколения получали 124 (67%) и 61 (63%) больной соответственно. Me длительности терапии 83 (6–218) месяца (мес.). Неудачная отмена ИТК в анамнезе n=8. Анализ проводили методами Каплана — Майера и оценки кумулятивной частоты событий.

Результаты и обсуждение. Me наблюдения составила 66 (6–191) мес., или 5,5 года. Девяносто пять (51%) больных потеряли БМО и возобновили терапию ИТК, 6 (3,2%) больных возобновили ИТК без потери БМО (потеря МО4, решение врача, синдром отмены). Пять (2,7%) пациентов умерли от сопутствующих заболеваний: 2 были в РБЛ, 3 — после возврата к терапии ИТК. Всего 82 (44%) больных, у которых сохраняется БМО, продолжили наблюдаться без терапии (рис. 1). У 4 (4,9%)/82 больных при наблюдении в РБЛ более 4 лет были колебания уровня BCR-ABL в диапазоне 0,01–0,1%. Me наблюдения без терапии равна 65 (6–169) мес. (5,5 года). Выживаемость без терапии через 1, 3 и 5 лет после отмены ИТК составила 53% (95% ДИ 46–61%), 45% (ДИ 37–52%) и 44% (ДИ 37–51%) соответственно (рис. 2А). У 7 из 8 больных с повторной отменой ИТК произошла потеря БМО, а выживаемость без терапии к 5-му году наблюдения составила 12,5% против 45% (p=0,04) в группе больных, впервые прекративших лечение (рис. 2Б). Кумулятивная частота потери БМО на сроке 5 лет после прекращения терапии составила 51,5% (95% ДИ 45–59%) во всей группе больных, 87% и 50% у больных с повторной и первой отменой ИТК соответственно (p=0,03) (рис. 2В–Г). Потеря БМО на сроках 1–2 года без терапии отмечена у 9 больных, 3–4 года — у 4, после 4 лет — не было.

Заключение. Суммирован более чем 10-летний опыт наблюдения без терапии ИТК больных ХМЛ со стабильным глубоким МО. Вероятность потери БМО после 5 лет составила 51%. После 2 лет с момента отмены ИТК случаи развития молекулярных рецидивов единичны аналогично данным международных

исследований. Однако молекулярный мониторинг на поздних сроках с частотой 2–3 раза в год является обязательным для безопасного наблюдения в РБЛ и своевременного возобновления ИТК.

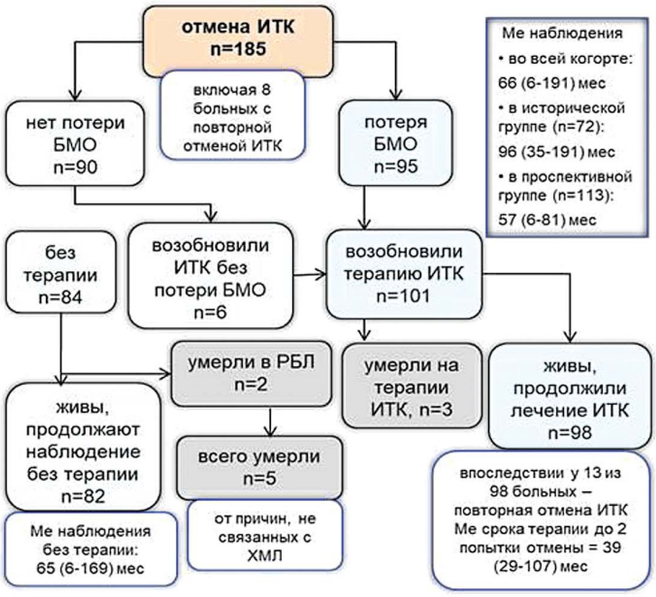


Рисунок 1. Статус 185 больных ХМЛ после отмены терапии ИТК

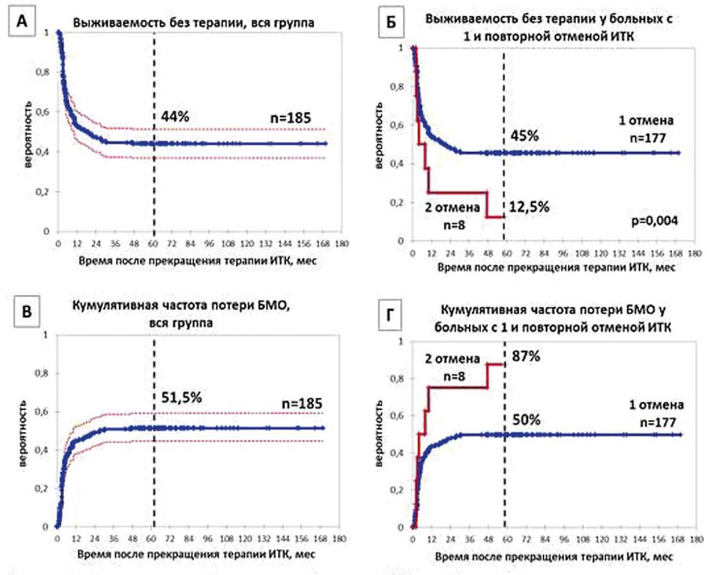


Рисунок 2. Выживаемость без терапии у больных ХМЛ с глубоким МО после отмены терапии ИТК: А) во всей группе Б) у больных с 1 и повторной отменой; кумулятивная частота потери БМО: В) во всей группе Г) у больных с 1 и повторной отменой

Пономарев Р. В.[1], Сысоева Е. П.[1], Чавынчак Р. Б.[1], Лягоскин И. В.[2], Куликов С. М.[1], Лукина Е. А.[1]

АНАЛИЗ ПРОДУКЦИИ АНТИТЕЛ К ИМИГЛЮЦЕРАЗЕ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ФЕРМЕНТНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ГОШЕ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ООО «МБЦ Генериум»

Введение. Заместительная ферментная терапия (ЗФТ) является современным стандартом лечения болезни Гоше и заключается в пожизненном внутривенном введении рекомбинантного аналога человеческой глюкоцереброзидазы, компенсирующего функциональную недостаточность собственного фермента. Известно, что выработка антилекарственных антител (АЛА) может влиять на эффективность и переносимость терапии рекомбинантными белками, в связи с чем оценка частоты продукции антител к рекомбинантной глюкоцереброзидазе, а также влияния этого феномена на эффективность ЗФТ является актуальной задачей.

Цель работы. Провести анализ частоты продукции антител к имиглюцеразе на фоне длительной заместительной ферментной терапии.

Материалы и методы. Определение общих (связывающих) АЛА проводили с помощью твердофазного иммуноферментного анализа. Исследование проведено однократно у 139 пациентов с болезнью Гоше на разных сроках заместительной ферментной терапии. Из них 53 — мужчины, 86 — женщины в возрасте от 18 до 75 лет. Длительность заместительной ферментной терапии составила от 0,1 до 16,5 года (медиана — 8,6 года). Для определения эффективности ЗФТ использован индекс активности болезни Гоше — расчетный показатель, который вычисляется как сумма баллов, отражающих наличие и степень тяжести основных проявлений болезни Гоше.

Результаты и обсуждение. Антитела к имиглюцеразе выявлены у 9 пациентов (6,47%), при этом у всех больных антитела не имели нейтрализующей активности. С целью выявления факторов, влияющих на вероятность выработки АЛА, проведено сравнение группы больных, имеющих антитела к имиглюцеразе с группой больных, не имеющих антител. Выявлено достоверное различие в возрасте инициации ЗФТ: медиана возраста начала ЗФТ у пациентов с наличием АЛА составила 17 лет против 25,5 года в группе пациентов, не имеющих АЛА (p=0,01). Не выявлено достоверных различий между данными группами по показателям длительности ЗФТ, стартовой дозы ЗФТ и накопленной дозы имиглюцеразы (под которой понималась суммарная доза имиглюцеразы, полученная пациентом к моменту выполнения анализа на АЛА). С целью изучения влияния АЛА на эффективность ЗФТ было проведено сравнение динамики индекса активности БГ в двух группах больных (с наличием АЛА и с отсутствием АЛА). В результате анализа не выявлено различий в эффективности ЗФТ в зависимости от наличия антител к имиглюцеразе (рис.).

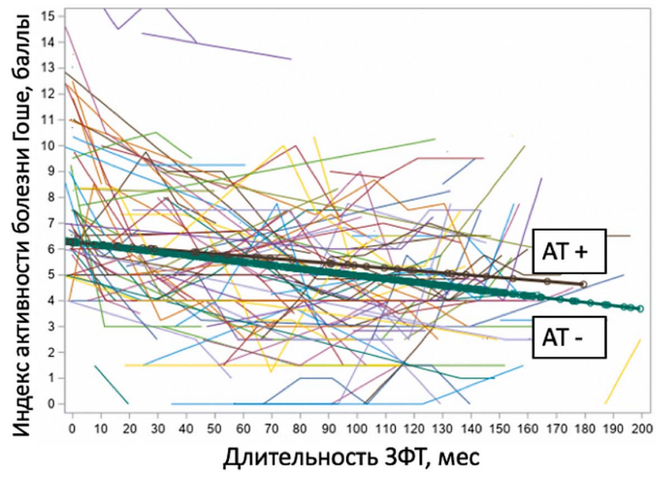
Заключение. Полученные в ходе исследования результаты позволяют сделать следующие выводы:

1) в российской популяции больных частота продукции антител к имиглюцеразе составляет 6,5%;

2) фактором риска продукции антилекарственных антител является ранний возраст начала заместительной ферментной терапии;

3) длительность ЗФТ, начальная доза ЗФТ, а также «накопленная» доза имиглюцеразы не влияют на вероятность выработки антител;

4) наличие антител к имиглюцеразе не ассоциируется со снижением эффективности ЗФТ.



Попкова Н. Г., Данилова В. А.

МЕХАНИЗМЫ ВОВЛЕЧЕНИЯ ДОНОРОВ КРОВИ В ДОНОРСТВО КОСТНОГО МОЗГА

ГАУЗ СО «Областная станция переливания крови», г. Екатеринбург

Введение. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) является одним из наиболее эффективных методов лечения многих гематологических, онкологических, аутоиммунных и наследственных заболеваний у детей и взрослых, а во многих случаях — единственным методом, позволяющим спасти жизнь больного. Для выполнения трансплантации необходимо наличие HLA-совместимого донора костного мозга. Только у 10–15% россиян может быть найден совместимый по генам системы HLA родственный донор, что требует поиска альтернативного неродственного донора в международном регистре. По статистике, на 10 000 доноров приходится лишь одно совпадение донорского фенотипа с фенотипом жителя другой страны. Если же донор и пациент живут на одной территории, вероятность совпадения резко возрастает.

Цель работы. Провести анализ методов работы по вовлечению доноров гемопоэтический клеток.

Материалы и методы. Информацию о вступлении в регистр разместили на сайте учреждения, ресурсах Министерства здравоохранения Свердловской области и в социальных сетях. Но в первую очередь мы приглашаем наших кадровых доноров крови, тех, кто процедуру донации проходит регулярно и ответственно относится к своему здоровью.

Результаты и обсуждение. Предпочтительным контингентом являются доноры крови или ее компонентов: эти люди психологически готовы к донорству, они обследованы на наличие гемотрансмиссивных инфекций и не имеют противопоказаний для дачи гемопоэтических клеток, и очень важно, что у учреждений службы крови с ними налажена надежная связь. В июле 2021 года ГАУЗ СО «ОСПК» заключило соглашение о сотрудничестве с ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России» с целью развития регистра потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток. За прошедшие пять месяцев в регистр вступило 75 неравнодушных доноров. Стоит отметить, что первый человек изъявил желание пополнить регистр уже через три дня после подписания соглашения о сотрудничестве.

Заключение. Создание национальных регистров доноров является одной из приоритетных задач в области здравоохранения всех развитых стран, так как они позволяют найти доноров среди неродственного населения. Очевидно, что эффективность такого поиска напрямую зависит от количества вступивших в него потенциальных доноров.

Попова М. О.[1], Рогачева Ю. А.[1], Синяев А. А.[1], Фомина Ж. Г.[2], Пинегина О. Н.[2], Спиридонова А. А.[2], Голощапов О. В.[1], Власова Ю. Ю.[1], Морозова Е. В.[1], Владовская М. Д.[1], Бондаренко С. Н.[1], Моисеев И. С.[1], Кулагин А. Д.[1]

ПРОТОКОЛ ЭМПИРИЧЕСКОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ, ОСНОВАННЫЙ НА КОЛОНИЗАЦИИ В ПЕРИОД ДО ПРИЖИВЛЕНИЯ ПРИ АЛЛО-ТГСК: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

[1]НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, [2]ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Введение. Повышение устойчивости и ограниченный арсенал новых антибиотиков, особенно против резистентных грамотрицательных бактерий (РГОБ), требуют тщательно разработанных схем лечения антибиотиками у реципиентов алло-ТГСК. Колонизация или предшествующая инфекция, обусловленная РГОБ, является наиболее важным фактором риска развития инфекции РГОБ в раннем периоде после алло-ТГСК.

Цель работы. Оценить эффективность протокола эмпирической антибактериальной терапии (ЭАБТ) фебрильной нейтропении (ФН), основанного на колонизации в период до приживления при алло-ТГСК в рамках проспективного исследования.

Материалы и методы. С мая 2020 г. был внедрен новый протокол ЭАБТ ФН, основанный на колонизации в период до приживления при алло-ТГСК. В основе диагностики колонизации лежит метод обнаружения колонизации прямой кишки РГОБ с помощью CHROMagar в дополнение к рутинному мониторингу нестерильных сайтов (стул, зев, моча), которые послужили ориентиром при выборе препаратов стартовой ЭАТ. В течение года включено 110 взрослых реципиентов первой алло-ТГСК. Контрольная группа: с января по декабрь 2019 г. (n=139). Группы были сопоставимы по основным характеристикам. Медиана времени наблюдения составила 142 (6–436) дня.

Результаты и обсуждение. Значительно более высокая частота колонизации РГОБ как ESBL, так и карбапенерезистентыми бактериями была обнаружена у реципиентов алло-ТГСК к моменту развития ФН с помощью скрининга CHROMagar. Общая доля идентифицированной колонизации составила 85,5% против 36,7% (p<0,001), ESBL — 57,3% против 25,5% (p<0,001), карбапенемазы — 28,2% против 11,5% (p<0,001). Три основных колонизатора: *Klebsiella pneumoniae* — 40%, *Escherichia coli* — 27,2%, *Pseudomonas aeruginosa* — 16,2% в контрольной группе и 67,4% (p<0,05), 19,6%, 9,8% в исследуемой группе. Отмечается снижение частоты доли карбапенемрезистентных бактерий в структуре этиологии микробиологически подтвержденных инфекций кровотока: ESBL 50% vs 20,7%, карбапенемаза 50% vs 79,3% (p=0,01). ОВ в течение 100 дней после диагностики инфекций кровотока, обусловленной РГОБ, составляла 74,2% vs 65,5% (p=0,495), отмечалось снижение частоты переводов в ОРИТ 6,4% vs 20,1% (p=0,002). В группе 2019 года 100-дневная трансплантационная летальность составила 9,8% для неколонизированных пациентов, однако для колонизированных пациентов составила 33,3% (p=0,009, HR 3,650 (1,386–9,609). Внедрение нового протокола привело к отсутствию отличия в трансплантационной летальности у колонизированных и неколонизированных пациентов (p=0,612). Общая трансплантационная летальность после алло-ТГСК в течение 100 дней не отличалась в контрольной и исследуемой группах (p=0,051, HR 0,467 (0,217–1,004)), однако у колонизированных пациентов в исследуемой группе трансплантационная летальность значительно снизилась с 33,3 до 7,5% (p=0,001, HR 0,205 (0,082–0,515)).

Заключение. Новый протокол ЭАБТ, основанный на колонизации в период до приживления при алло-ТГСК, продемонстрировал значительное улучшение выявления пациентов, колонизированных РГОБ, и привел к достоверному снижению 100-дневной трансплантационной летальности у колонизированных пациентов.

Попова М. О.[1], Чекалов А. М.[1], Цыганков И. В.[1], Рогачева Ю. А.[1], Волков Н. П.[1], Бейнарович А. В.[1], Лепик К. В.[1], Демченкова М. В.[2], Григорьева М. В.[2], Шнейдер Т. В.[3], Успенская О. С.[3], Потапенко В. Г.[4], Медведева Н. В.[4], Зюзгин И. С.[5], Колесникова М. А.[6], Поспелова Т. И.[6], Зинина Е. Е.[7], Мясников А. А.[8], Капланов К. Д.[9], Ксензова Т. И.[10], Дзола С. С.[11], Павлюченко Е. С.[12], Самойлова О. С.[13], Михайлова Н. Б.[1], Байков В. В.[1], Кулагин А. Д.[1]

НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

[1]НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, [2]ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», [3]ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», [4]СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», [5]НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, [6]Городской гематологический центр, [7]Сургутская окружная клиническая больница, [8]Республиканская клиническая больница им. В.А. Баранова, [9]Волгоградский областной клинический онкологический диспансер; Боткинская больница, [10]Областная клиническая больница №1, [11]Клиника профпатологии и гематологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова Минздрава России, г. Санкт-Петербург, [12]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, [13]ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им Н.А. Семашко»

Введение. У пациентов с ВИЧ-инфекцией риск развития злокачественных опухолей, в особенности неходжкинских лимфом (НХЛ), значительно выше, чем в общей популяции. Эпидемиологические данные о НХЛ на фоне ВИЧ-инфекции в России ограничены. Данные о лимфомах у пациентов с ВИЧ отсутствуют в отчетах онкологического регистра и недостаточно представлены в бюллетене Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом.

Цель работы. Изучить эпидемиологию и оценить эффективность терапии первой линии НХЛ на фоне ВИЧ-инфекции в многоцентровом исследовании.

Материалы и методы. В исследование было включено 218 пациентов с НХЛ на фоне ВИЧ-инфекции, получавших лечение в 13 российских центрах в период с 2006 по 2021 г. Медиана наблюдения составила 7 месяцев (1–103). Общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) анализировали в течение двух лет от момента начала терапии первой линии, с использованием метода Каплана — Мейера.

Результаты и обсуждение. Структура нозологий НХЛ у пациентов с ВИЧ-инфекцией представлена: диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) — 58% (n=126), лимфома Беркитта (ЛБ) — 18% (n=39), плазмобластная лимфома (ПБЛ) — 11% (n=25), другие типы лимфом — 13% (n=28). Медиана возраста составила 41 год (21–69), мужчины — 62% (n=136), женщины — 38% (n=82). Распространенная стадия заболевания наблюдалась у 82% пациентов, В-симптомы в дебюте заболевания — 59,5%, поражение ЦНС — 20%. Большинство пациентов (94,3%) получали АРВТ. Медиана количества $CD4^+$ клеток/мкл в дебюте НХЛ составила 226,3 (17–1105): ДВКЛЛ — 228,2 (17–839), ЛБ — 192 (29–381), ПБЛ — 177 (49–374). Общесоматический статус на момент начала ПХТ ECOG 0-1 — 69% (n=127), ECOG≥2 — 31% (n=58). В качестве первой линии терапии пациенты с НХЛ преимущественно получали EPOCH-подобную (49%) и CHOP-подобную (35,3%) схемы терапии. Ритуксимаб был назначен у 58% пациентов с $CD20^+$ НХЛ. Медиана курсов ПХТ составила 4 (1–8). Структура ответа на терапию первой линии: полный ответ — 45,8%, частичный ответ — 32,7%, стабилизация заболевания — 5,9%, прогрессирование заболевания — 15,6%. ОВ в группе исследования составила 67%, ВБП — 50% (медиана ВБП — 18,7 мес.). Общесоматический статус ECOG≥2 статистически значимо ухудшал 2-летнюю ОВ и ВБП (p=0,001), поражение ЦНС в дебюте заболевания ухудшало БПВ (p=0,013). Уровень $CD4^+$ клеток/мкл в дебюте НХЛ менее 100 значимо ухудшал результаты терапии, ОВ: 76% vs 20%, p=0,0058 и БПВ: 65% vs 19%, p=0,033. В группе пациентов с $CD20^+$ В-клеточными лимфомами назначение ритуксимаба улучшало 2-летнюю ОВ (76% vs 58%, p=0,043) и ВБП (57% vs 41%, p=0,017).

Заключение. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома является самой частой лимфомой на фоне ВИЧ-инфекции. НХЛ у инфицированных ВИЧ диагностируются в продвинутой стадии заболевания. Общий ответ на терапию первой линии составил 78,5%. Общесоматический статус ECOG≥2, поражение ЦНС, уровень $CD4^+$ <100 клеток/мкл в дебюте НХЛ ассоциированы с худшим прогнозом. Назначение ритуксимаба в группе пациентов с $CD20^+$ НХЛ улучшает общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования. Возраст, В-симптомы и стадия заболевания не влияют на результаты терапии.

Пшеничникова О. С., Сурин В. Л., Сац Н. В., Яковлева Е. В., Димитриева О. С., Зозуля Н. И.

МУТАЦИОННЫЙ СПЕКТР ГЕНА F11 У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ С В РОССИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Гемофилия С, или дефицит FXI (OMIM 612416), представляет собой очень редкое аутосомное заболевание (1:1 000 000 человек) системы свертывания крови со слабыми клиническими проявлениями, к которому приводят дефекты в гене F11. Впервые оно было описано для евреев ашкенази, где встречается значительно чаще и ассоциировано с тремя мутациями, обусловленными эффектом основателя: p.Glu135*, p.Phe301Leu и c.1716 + 1G>A. Среди других мажорных вариантов, для которых также показан эффект основателя, наиболее известны p.Gln106*, p.Cys56Arg и p.Cys146*, преобладающие среди французов Нанта и баскских земель, и британцев соответственно. Однако в большей части популяций мутационный спектр гена F11 значительно разнообразнее.

Цель работы. Первичное описание мутационного спектра гена F11 в российской популяции.

Материалы и методы. В исследование были включены 11 неродственных пациентов с первичным диагнозом гемофилия С разной степени тяжести и 6 близких родственников одного из них. Поиск мутаций проводили секвенированием по Сэнгеру всех функционально важных участков гена F11. Статистические расчеты проводили в среде R.

Результаты и обсуждение. В данном исследовании мы выявили 10 различных патогенных вариантов гена F11 у российских пациентов с дефицитом FXI: 5 миссенс-мутаций, 1 нонсенс-мутация, 3 frameshift и 1 inframe делеция (табл.). Это первая работа, посвященная изучению мутационного спектра гена F11 в нашей стране. У всех исследованных пациентов были выявлены патогенные варианты. Четыре пациента были гомозиготами, один — компаундом, остальные — гетерозиготными носителями мутации. Все выявленные нами нарушения достаточно равномерно распределялись по всему гену F11, затрагивая все белковые домены. Из распространенных в мире генетических нарушений встретилась только мутация p.Glu135*, характерная для евреев ашкенази. Описаны два новых варианта (c.1767del и p.His53Tyr), охарактеризованных нами как вероятно патогенные. Один из них — уникальная для нашей популяции микроделеция c.1767del, найденная дважды в гомозиготном состоянии, претендует на статус мажорной, однако ее реальную частоту встречаемости еще предстоит оценить. По лабораторным показателям коагулограммы наблюдалась картина, характерная для неполного доминирования — значительные изменения (активность FXI и АЧТВ) в случае повреждения двух копий гена и небольшие отклонения от нормы при нарушении одной копии. У пациентов с двумя поврежденными копиями гена F11 активность FXI была значительно ниже (в среднем 1,2 против 3,6%, t-test: p<0,05), а АЧТВ — длиннее (в среднем 109,9 против 46,1 с, t-test: p<0,05) по сравнению с пациентами, у которых была нарушена лишь одна копия гена. Сопоставление фенотипа и генотипа для членов семьи, включенной в данное исследование, также свидетельствовало в пользу неполной доминантности заболевания.

Заключение. Мы описали нарушения, встречающиеся в гене F11 в российской популяции у пациентов с дефицитом FXI. Полученные данные свидетельствуют о высокой степени гетерогенности спектра мутаций, вызывающих гемофилию С в России.

Таблица. Список выявленных нарушений в гене F11, их статус и локализация, а также лабораторные характеристики пациентов

Пациент	Пол	FXI, % (норма 70–120)	АЧТВ, с (норма 29–38)	Патогенный вариант	Тип	Статус варианта	Экзон	Домен	Ссылка
C1-1	Ж	0,7	89,8	p.Glu135* (c.403G>T)	Нонсенс	гомозигота	5	Apple 2	Asakai et al. 1989
C2	М	62	39	p.Glu135* (c.403G>T)	Нонсенс	гетерозигота	5	Apple 2	Asakai et al. 1989
C3	Ж	1,1	165,6	c.1767del	Делеция, frameshift	гомозигота	15	сериновая протеаза	new
C4	М	1,8	92,3	c.961_962del	Делеция, frameshift	гомозигота	9	Apple 4	Mitchell et al. 2006
C5	М	49,9	48,2	c.73_86del	Делеция, frameshift	гетерозигота	3	Apple 1	Zucker et al. 2007
C6	М	44,3	47,5	c.644_649del	Делеция, inframe	гетерозигота	7	Apple 3	Zadra et al. 2004
C7	Ж	35,2	42,5	p.Ala43Thr (c.127G>A)	Миссенс	гетерозигота	3	Apple 1	Dai et al. 2011
HM25	Ж	32,4	60,4	p.Arg326His (c.977G>A)	Миссенс	гетерозигота	9	Apple 4	Shao et al. 2016
C8	Ж	1,3	86,8	p.His53Tyr (c.157C>T)	Миссенс	гетерозигота	3	Apple 1	new
				p.Thr60Pro (c.178A>C)	Миссенс	гетерозигота	3	Apple 1	Mulder et al. 2013
C9	Ж	37,9	39,4	p.Arg443Cys (c.1327C>T)	Миссенс	гетерозигота	12	сериновая протеаза	Mitchell et al. 2006
C10	Ж	1,1	114,8	c.1767 del	Делеция, frameshift	гомозигота	15	сериновая протеаза	new

Решетова А. И., Бадаев Р. Ш., Заммоева Д. Б., Бабенецкая Д. В., Гиршова Л. Л., Будаева И. Г., Точеная Е. Н., Вабищевич Р. Л., Петров А. В., Жукова Н. О., Кулемина О. В., Стругов В. В., Сиордия Н. Т., Ломаиа Е. Г., Алексеева Ю. А., Моторин Д. В.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КРИОКОНСЕРВАЦИИ ТРАНСПЛАНТАТА НА РЕЗУЛЬТАТЫ АЛЛОГЕННОЙ ГАПЛОИДЕНТИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Введение. Недостаточное количество данных о влиянии криоконсервации на результаты гаплоидентичной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (гапло-ТГСК) оставляет открытым вопрос о безопасности применения криоконсервированных гемопоэтических стволовых клеток (КГСК) по сравнению с нативными (НГСК). Вопрос приобрел особенную актуальность в новых условиях пандемии COVID-19, когда предпочтительнее использовать криоконсервированные трансплантаты для обеспечения своевременного проведения инфузии ГСК.

Цель работы. Провести сравнение восстановления гемопоэза и выживаемости у пациентов после гапло-ТГСК при использовании КГСК и НГСК.

Материалы и методы. Используя базу данных отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний с блоком трансплантации костного мозга № 2, в ФГБУ «НМИЦ им.В.А. Алмазова» был проведен ретроспективный анализ результатов гапло-ТГСК у 133 пациентов от 18 до 60 лет с использованием КГСК (n=71) и НГСК (n=62), перенесших ТГСК в период с 2014 по 2020 год. Группы КГСК и НГСК были сопоставимы по возрасту пациентов (медиана 37 лет), донору, профилактике РТПХ (посттрансплантационный циклофосфамид (ptCY)), количеству $CD34^+$ x 10^6/кг (медиана 4,6 $CD34^+$ x 10^6/кг).

Результаты и обсуждение. Приживление трансплантата наблюдалось в 85% (n=113) случаев в общей группе, с использованием КГСК в 81,7% (n=59), с использованием НГСК в 88,7% (n=55) (p=0,3); первичное неприживление трансплантата составило 12,7% (n=17) случаев, с КГСК 15,2% (n=11), с НГСК 9,6% (n=6) (p=0,3). Кумулятивная частота восстановления гранулоцитопоэза (АЧН>0,5×10^9/л) на 30-й день после ТГСК составила 74,4% случаев (n=99), с КГСК 71,8% случаев (n=51), с НГСК 77,4% случаев (n=48) (p=0,5) (рис. 1). Кумулятивная частота восстановления тромбоцитопоэза (PLT>50×10^9/л) на 60-й день после ТГСК составила 51,8% случаев (n=69); с КГСК — 47,8% (n=34), с НГСК — 56,4% (n=35) (p=0,3). Медиана восстановления гранулоцитопоэза — 18 дней (10–62), с КГСК — 18 дней (12–29), с НГСК — 18 дней (12–62) (p=0,264); медиана восстановления тромбоцитопоэза — 34 дня (12–49), с КГСК — 34 дней (12–49), с НГСК — 35 дней (13–49) (p=0,7). Кумулятивная частота реактивации ЦМВ в течение 1-го месяца после ТГСК наблюдалась в 41,3% случаев (n=55), с КГСК в 40,8% (n=29), с НГСК в 41,9% (n=26) (p=0,9). Развитие острой РТПХ I–IV наблюдалось в 45,8% случаев (n=61), с КГСК в 39,4% (n=28), с НГСК в 53,2% (n=33) (p=0,22), о.РТПХ III–IV в 12,7% случаев (n=17), с КГСК в 8,4% (n=6), с НГСК в 17,7% (n=11) (p=0,11). Хроническая РТПХ развивалась в 9,7% случаев (n=13), с КГСК в 7% (n=5), с НГСК в 12% (n=8) (p=0,21). Общая 5-летняя выживаемость (n=116) составила 37,9% (n=44) (рис. 2) в общей группе, 36,6% (n=22) при использовании КГСК и 39,2% (n=22) при использовании НГСК (рис 2) (p=0,4). Не было различий между группами в выживаемости без рецидивов и о.РТПХ III–IV (p=0,19) (рис. 3).

Заключение. Криоконсервация при гапло-ТГСК не влияет на восстановление гемопоэза (p>0,05), не приводит к ухудшению общей выживаемости (p>0,05) и не увеличивает риск развития осложнений (p>0,05). Криоконсервация трансплантата может быть безопасно использована при гапло-ТГСК.

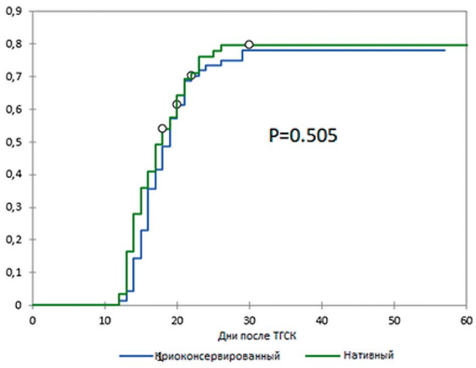


Рис. 1. Кумулятивная частота восстановления гранулоцитопоэза после гапло-ТГСК

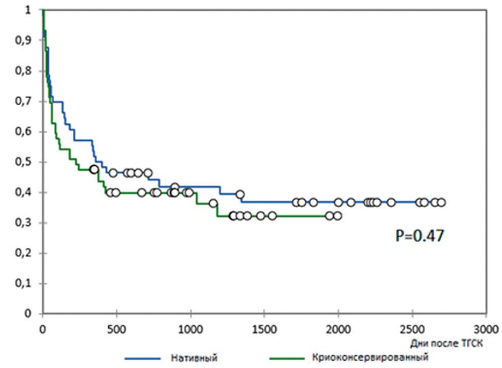


Рис. 2. Сравнение общей выживаемости гапло-ТКМ с использованием криоконсервации нативного трансплантата

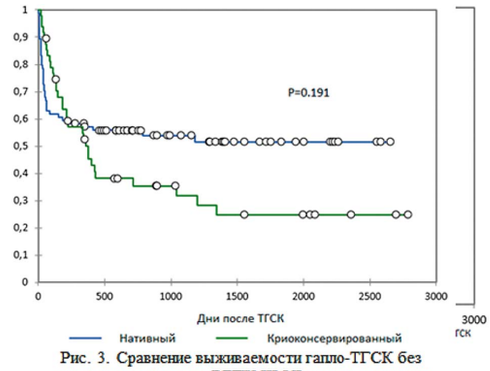


Рис. 3. Сравнение выживаемости гапло-ТГСК без развития рецидивов и РТПХ III-VI с использованием криоконсервированного и нативного трансплантата

Рогачева Ю. А.[1], Маркелов В. В.[1], Попова М. О.[1], Волкова А. Г.[1], Николаев И. Ю.[1], Пинегина О. Н.[1], Игнатьева С. М.[2], Богомолова Т. С.[2], Волков Н. П.1, Бондаренко С. Н.[1], Климко Н. Н.[2], Кулагин А. Д.[1]

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИНВАЗИВНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ОДНОЦЕНТРОВОЕ КРУПНОКОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

[1]НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, [2]ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Введение. Инвазивный аспергиллез (ИА) является преобладающим среди инвазивных микозов (ИМ) после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Цель работы. Изучение реализации европейских рекомендаций по противогрибковой профилактике у когорты взрослых реципиентов алло-ТГСК и частоты прорывного ИА.

Материалы и методы. Мы проанализировали 672 взрослых пациента, получивших алло-ТГСК с 2017 по 2020 г. в CIC 725. Пациенты были разделены на 3 группы в соответствии с типом противогрибковой профилактикой в первые 100 дней посттрансплантационного периода: группа 1 — первичная противогрибковая профилактика флуконазолом (низкий риск, n=434); 2-я группа — первичная противогрибковая профилактика препаратами активными в отношении плесневых возбудителей ИМ (высокий риск, n=212) и 3-я группа — вторичная противогрибковая профилактика у пациентов с предсуществующим ИА (табл. 1). В течение 1-летнего периода наблюдения было диагностировано 2 доказанных и 41 вероятный случая прорывного ИА в соответствии с критериями EORTC / MSG. Медиана времени наблюдения за всеми пациентами составила 12 (0–51) месяцев.

Результаты и обсуждение. Сравнительный анализ показал основные характеристики пациентов группы высокого риска, у которых применялись препараты активные в отношении плесневых возбудителей ИМ, преимущественно в качестве первичной противогрибковой профилактики (табл. 2): отсутствие полной ремиссии основного заболевания (p=0,002), повторная алло-ТГСК (p<0,001), трансплантация от гаплоидентичного донора (p<0,001), реактивация ЦМВ (<0,001), острая РТПХ 3–4-й степени (p<0,001), тяжелая хроническая РТПХ (p=0,010) и режим кондиционирования со сниженной интенсивностью (p=0,001). В группу низкого риска попали пациенты, которым выполнена алло-ТГСК от полностью совместимого родственного (p=0,002) и неродственного доноров (p=0,009), использование миелоаблативного режима кондиционирования (p<0,001). Годовая КЧ прорывного ИА после алло-ТГСК в группе низкого риска плесневых микозов после первой и повторной алло-ТГСК составила 3,7% и 8,6% соответственно, в группе высокого риска плесневых микозов — 10% и 26%, у пациентов с ранее существовавшим ИА — 5% и 14%. Медиана времени развития прорывного ИА составила 66 (2–282) дней. Основными очагами инфекции были легкие — 93%, носовые пазухи — 2%, диссеминированное поражение — 5%. Этиология прорывного ИА: Aspergillus niger — 8 (42%), *Aspergillus fumigatus* — 7 (36%), *Aspergillus flavus* — 2 (11%), *Aspergillus terreus* — 1 (5%), *Aspergillus spp.* — 1 (5%). Общая 12-недельная выживаемость у пациентов с прорывным ИА составила 73%. Многофакторный анализ показал, что значимыми факторами риска развития ИА после алло-ТГСК в группе низкого риска плесневых ИМ был диагноз Ph(–) МПН (p=0,025), а в группе высокого риска плесневых ИМ — диагноз НХЛ (p=0,007).

Заключение. При исследовании КЧ прорывного ИА идентифицировала группа сверхвысокого риска — повторная алло-ТГСК. Фактор риска развития ИМ в группе низкого риска — Ph(–) МПН, а в группе высокого риска — НХЛ.

Таблица 1. Характеристики противогрибковых препаратов, использованных в первые 100 дней посттрансплантационного периода

Антифунгальный препарат	Группа 1 n=434 (%)	Группа 2 n=212 (%)	Группа 3 n=26 (%)
Флуконазол	434 (100)	-	-
Позаконазол	-	37 (17)	1 (4)
Вориконазол	-	65 (31)	23 (88)
Эхинокандины	-	101 (48)	2 (8)
Липосомальный амфотерицин В	-	9 (4)	-
Непрофилактическое использование противогрибковых препаратов (эмпирическая терапия или лечение отличных от ИА ИМ)	-	29 (14)	-

Таблица 2. Характеристики пациентов и сравнительный анализ

Характеристики пациентов & трансплантаций	Группа 1 n=434 (%)	Группа 2 n=212 (%)	Гр. 1 vs. Гр. 2 p value	Группа 3 n=26 (%)
Пол				
мужской	241 (56)	103 (49)	0,097	11 (42)
женский	193 (44)	109 (51)		15 (58)
Диагноз				
ОМЛ	157 (36)	84 (40)	0,395	14 (54)
ОЛЛ	108 (25)	47 (22)	0,448	3 (12)
ХМЛ	42 (10)	19 (9)	0,770	2 (8)
МДС	30 (7)	15 (7)	0,939	1 (4)
АА/ПНГ	25 (6)	15 (7)	0,515	1 (4)
ЛХ	25 (6)	16 (8)	0,382	2 (8)
НХЛ	19 (4)	11 (5)	0,646	2 (8)
ММ	6 (1)	0 (0)	0,085	0 (0)
Ph (-) МПН	22 (5)	5 (12)	0,106	1 (4)
Возраст				
Медиана, диапазон	34 (18–66)	34 (18–66)	0,955	44 (18–62)
Время от постановки диагнозоа до алло-ТГСК (месяцы)	14,3	15,1	0,389	11,0
Медиана, диапазон	(0,3–311,2)	(0,2–215,9)		(0,8–216,2)
Статус заболевания перед алло-ТГСК				
Полная ремиссия	304 (70)	123 (58)	0,002	16 (62)
Отсутствие полной ремиссии	130 (30)	89 (42)		10 (38)
Режим кондиционирования				
МАС	242 (56)	85 (40)	<0,001	14 (54)
RIC	186 (42)	121 (57)	0,001	10 (38)
Без кондиционирования	6 (1)	6 (3)	0,201	2 (8)
Тип донора				
MRD	106 (24)	30 (14)	0,002	2 (8)
MMRD	2 (1)	0 (0)	0,332	0 (0)
Гаплоидентичный	73 (17)	91 (43)	<0,001	10 (38)
MUD	179 (41)	65 (31)	0,009	9 (35)
MMUD	74 (17)	26 (12)	0,114	5 (19)
Источник ГСК				
ПК	310 (71)	142 (67)	0,271	19 (73)
КМ	121 (28)	68 (32)	0,247	7 (27)
ПК + КМ	3 (1)	1 (1)	0,731	0 (0)
Номер алло-ТГСК				
первая	411 (95)	168 (79)	<0,001	19 (73)
повторная	23 (5)	44 (21)		7 (27)
ЦМВ-реактивация	155 (36)	106 (50)	<0,001	7 (27)
РТПХ				
оРТПХ 3–4	21 (5)	68 (32)	<0,001	5 (19)
хрРТПХ тяжёлая	26 (6)	25 (12)	0,010	0 (0)

Семочкин С. В.[1], Зверева М. Д.[2], Черкасова А. В.[3], Мельников И. С.[2], Сабурова О. С.[2], Лунин В. В.[1], Габбасов З. А.[2]

РОЛЬ МОНОМЕРНОГО С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА КАК МАРКЕРА КОСТНОЙ ДЕСТРУКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

[1]МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России, [2]Институт экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, [3]ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Введение. С-реактивный белок (СРБ) — белок плазмы крови, часто используемый в качестве биохимического индикатора воспаления. Молекула СРБ состоит из 224 аминокислотных остатков, структурно представляя собой кольцевидную структуру из 5 мономеров. При определенных обстоятельствах исходный пентамерный СРБ (пСРБ) может диссоциировать на нерастворимые мономеры — мономерный СБР (мСРБ). В одном из исследований было показано, что мСРБ способствует повышению количества остеокластов в культуральной среде. Свободный мСРБ может связывать лиганд рецептора активатора NF-kB (RANKL) — главный драйвер дифференцировки остеокластов, и таким образом ингибировать данный процесс. В свою очередь, злокачественные плазматические

клетки при множественной миеломе (ММ) запускают резорбцию костной ткани посредством секреции RANKL, стимулирующего дифференцировку преостеокластов. Значимость указанных взаимосвязей полностью не ясна.

Цель работы. Оценить возможную прогностическую роль мСРБ в качестве маркера костной резорбции у пациентов с впервые диагностированной ММ.

Материалы и методы. Забор образцов крови для определения мСРБ проводили до начала противоопухолевой химиотерапии. Концентрацию СРБ в плазме крови определяли с помощью проточной цитофлуориметрии. С целью раздельного анализа мСРБ и пентамерного СРБ (пСРБ) мы использовали меченное с помощью FITC моноклональное антитело к пСРБ (клон 372, ImTek, Москва, Россия) и PE-меченное моноклональное антитело мСРБ с перекрестной реактивностью к пСРБ (клон 328, «ИмТек», Москва, Россия). В качестве отрицательного контроля использовался неспецифический FITC-меченный мышиный IgG. В каждом тесте было зарегистрировано не менее 10 тыс. событий. Распространенность остеодеструктивного процесса оценивали с помощью скелетной рентгенографии, на основании которой пациенты были разделены на две группы: (1) с ограниченным поражением, что соответствует 1–2-й стадиям по DS, и (2) распространенным — 3-я стадия DS. Данные представлены как медиана (Q25; Q75), а сравнение выполнено с помощью критерия хи-квадрат.

Результаты и обсуждение. Мы проспективно оценили 15 пациентов с впервые диагностированной ММ (медиана возраста на момент установления диагноза 67 лет, разброс 55–74 года). Особенностью набранной популяции была терминальная почечная недостаточность у всех пациентов с медианой CKD-EPI 6,3 [Q25 5,2; Q75 12,3] мл/мин/1,73 м^2. Все пациенты получали заместительную почечную терапию. Находкой представленного исследования оказался факт того, что концентрация мСРБ, но не пСРБ коррелировала со степенью костной деструкции (табл.). Для группы 1 (n=6) медиана мСРБ составила 47,6 [35,3; 62,5] против 112,6 [75,6; 183,2] нг/мл (p=0,02) в группе 2 (n=9). Это намного больше, чем у здоровых добровольцев, у которых концентрация мСРБ колеблется в пределах 1 нг/мл.

Заключение. Мы пришли к выводу, что при ММ существует взаимосвязь между степенью деструкции костной ткани и концентрацией мСРБ. Возможно, что мСРБ играет важную физиологическую роль в ограничении растущего количества и активности остеокластов в условиях злокачественного процесса. Исследование продолжается для увеличения мощности выборки.

Таблица. Анализ прогностической значимости отдельных биологических маркеров в группах пациентов

Параметры	Группа 1 (n=6)	Группа 2 (n=9)	F (χ^2)	p
CKD-EPI, мл/мин/1,73 м^2	7,7 (3,0–14,9)	6,0 (2,1–26,0)	0,07	0,79
СРБ, мг/л	6,5 (2,26–26,2)	15,9 (1,95–134,0)	2,27	0,16
мСРБ, нг/мл	47,6 (26,4–64,9)	112,2 (42,2–260,6)	4,48	0,05
NT-proBNP, пг/мл	2483 (1082–35000)	5500 (560–35000)	0.48	0.83
Ca^{++}, ммоль/л	2,25 (2,02–2,82)	2,51 (1,90–3,49)	1,50	0,25
Альбумин, г/л	36,8 (29,5–39,7)	36,3 (27,5–45,3)	1,03	0,21
β2-МГ, мг/л	17,8 (12,0–19,0)	19,0 (10,6–19,7)	0,33	0,66

Сокращения: СРБ — С-реактивный белок (высокочувствительный); мСРБ — мономерный СРБ; β2-МГ — β2-микроглобулин; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) — скорость клубочковой фильтрации; NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида.

Сидорова Ю. В., Смирнова С. Ю., Северина Н. А., Бидерман Б. В., Глинщикова О. А., Лукьяновна И. А., Кашлакова А. И., Судариков А. Б.

МУТАЦИИ В ГЕНЕ DNMT3A НА УРОВНЕ РАННИХ КРОВЕТВОРНЫХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ АССОЦИИРОВАНЫ С РЕЗИСТЕНТНЫМ КЛОНАЛЬНЫМ ГЕМОПОЭЗОМ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Соматические мутации гена DNMT3A (ДНК-метилтрансфераза 3А) выявляются примерно у 20% пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), при этом на аминокислотную замену в положении p.R882 приходится до 80% всех точечных соматических мутаций гена DNMT3A. Мутации гена DNMT3A относят к ранним, прелейкемическим изменениям, приводящим к нарушению метилирования и регуляции экспрессии генов.

Цель работы. Оценить частоту встречаемости точечной соматической мутации p.R882 DNMT3A у пациентов с ОМЛ и клиренс опухолевого клона с мутацией в процессе терапии. Оценить линейную принадлежность клеток, несущих мутацию DNMT3A.

Материалы и методы. Исследован костный мозг 98 пациентов с ОМЛ (18–75 лет, медиана 42), которые проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2019 года. Для исследования мутаций применяли метод аллель-специфичной ПЦР.

Результаты и обсуждение. Мутация p.R882 гена DNMT3A обнаружена у 10% пациентов (10 из 98). Возраст пациентов составил 26–68 лет (медиана 50,5). Для мониторинга был доступен материал 6 пациентов. Было показано, что у 4 пациентов из 6 после 2 курсов индукции клон с мутацией DNMT3A оставался несопоставимо выше, чем уровень МОБ по данным иммунофенотипирования и молекулярно-генетического исследования NPM1. Аллельная нагрузка мутации DNMT3A составила 4,7–29,1% (табл.), что свидетельствовало о том, что не только опухолевые клетки несли мутацию. Мы отселектировали CD4$^+$, CD8$^+$, CD19$^+$ лимфоциты периферической крови (ПК) у двух пациентов и показали, что процент клеток с мутацией во всех популяциях лимфоцитов был сопоставим с таковым в общей клеточной фракции ПК. У пациента № 4 в ПК мутация DNMT3A обнаружена в количестве 11%; а в CD4$^+$, CD8$^+$, CD19$^+$ клетках соответственно 11,3; 1,5; 16%. У пациента № 5 в ПК — 5,1%; а в CD4$^+$, CD8$^+$, CD19$^+$ клетках — 3,9; 5,6; 7,6%. Наличие мутации DNMT3A в лимфоидных клетках свидетельствует о том, что у большей части пациентов она происходит на ранних этапах КМ кроветворения в ранних кроветворных предшественниках. Такой клональный гемопоэз может стать основой для последующего накопления мутаций в других генах, развития рецидива или вторичного лейкоза.

Заключение. Мутация DNMT3A p.R882 обнаружена у 10% пациентов с ОМЛ. У большей части пациентов клетки с мутацией остаются в КМ, несмотря на эрадикацию опухолевого клона. У данных пациентов мутация гена DNMT3A содержится не только в опухолевых клетках ОМЛ, но и в ранних гемопоэтических предшественниках, что может быть ассоциировано с резистентностью данного клона.

Таблица. Аллельная нагрузка (%) мутаций DNMT3A и NPM1 в дебюте и после 2-го курса полихимиотерапии (ПХТ)

№	mDNMT3A в дебюте	mNPM1 в дебюте	mDNMT3A После 2 курса ПХТ	mNPM1 После 2 курса ПХТ
1	41,4	36,8	25,2	0,004
2	42,4	-	0,05	-
3	33,3	17,1	0,02	0,002
4	46,5	29,2	29,1	0,04
5	27,8	23,2	4,7	0,001
6	42,1	23,1	23,2	0,0000

Сидорова Ю. В.[1], Бидерман Б. В.[1], Городецкий В. Р.[2], Рыжикова Н. В.[1], Северина Н. А.[1], Судариков А. Б.[1]

МЕТОД ВЫБОРА ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ МУТАЦИЙ ГЕНА STAT3 ПРИ Т-КЛЕТОЧНОМ ЛЕЙКОЗЕ ИЗ БОЛЬШИХ ГРАНУЛИРОВАННЫХ ЛИМФОЦИТОВ: NGS ИЛИ АС-ПЦР?

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

Введение. Диагноз Т-клеточного лейкоза из больших гранулированных лимфоцитов (Т-БГЛЛ) может вызывать значительные трудности, особенно при количестве больших гранулированных лимфоцитов в крови менее 2 тыс/мкл. Фрагментный анализ реаранжировок генов Т-клеточных рецепторов нередко не позволяет с уверенностью выявить Т-клеточную клональность в таких случаях. Мутации в горячих точках SH2-домена STAT3 гена являются характерной чертой Т-БГЛЛ и выявляются в среднем у 40% пациентов. Мутации в STAT3 помогают диагностировать Т-БГЛЛ в сложных случаях и могут в перспективе служить мишенью для таргетных препаратов.

Цель работы. Сравнить методы NGS (next-generation sequencing) и аллель-специфичной (АС)-ПЦР в выявлении мутаций гена STAT3 и оценить роль метода NGS в характеристике Т-БГЛЛ.

Материалы и методы. В работу включены 37 пациентов, наблюдавшихся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» с диагнозом Т-БГЛЛ и сопутствующим ревматическим заболеванием. Выявление точечных мутаций гена STAT3 проводили методом NGS (Illumina, USA) и методом АС-ПЦР на приборе Step One Real-Time PCR (Applied Biosystems, USA) для точечных мутаций p.Y640F, p.N647I, p.D661V, p.D661Y, p.D661H и p.D661N.

Результаты и обсуждение. У 29,7% (11 из 37) пациентов с Т-БГЛЛ были выявлены точечные соматические мутации STAT3 методом АС-ПЦР, тогда как метод NGS позволил выявить мутации в 62% (23 из 37) (p=0,005). Анализ 12 дискордантных результатов (NGS+/АС-ПЦР-) показал, что у 5 пациентов методом NGS обнаружены мутации с небольшой аллельной нагрузкой (0,8–4,3%), что объясняется большей чувствительностью этого метода. У других 7 пациентов были выявлены мутации в точках, которые не исследовались методом АС-ПЦР. У 16% пациентов (6 из 37) методом NGS обнаружены две мутации, что говорит о высокой частоте клональной гетерогености при Т-БГЛЛ.

Заключение. Метод NGS продемонстрировал как более высокую чувствительность в выявлении точечных соматических мутаций гена STAT3, так и возможность выявления всех мутационных изменений в исследуемой области генома по сравнению с АС-ПЦР. Данное исследование выявило преимущество метода NGS как в диагностике Т-БГЛЛ, так и при изучении клонального состава данной опухоли.

Синяев А. А., Янбухтина В. Р., Кулагин Е. А., Попова М. О., Рогачева Ю. А., Владовская М. Д., Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.

АЛЛОГЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ КОРОНАВИРУСОМ SARS-COV-2 (COVID-19)

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. На настоящий момент не изучено влияние перенесенной COVID-19 на течение алло-ТГСК у гематологических и онкогематологических пациентов.

Цель работы. Изучить течение посттрансплантационного периода и исходы алло-ТГСК у пациентов, имевших в анамнезе до трансплантации COVID-19.

Материалы и методы. Одноцентровое проспективное исследование, включающее 54 реципиента алло-ТГСК за период с июля 2020 по сентябрь 2021 г., имевших в анамнезе до трансплантации COVID-19. Медиана возраста составила 33 года (18–76). Женщин — 55,6% (n=30), мужчин — 44,4% (n=24). Структура диагнозов: ОМЛ 40,8% (n=22), ОЛЛ 31,5% (n=17), МДС 11,1% (n=6), АА 7,4% (n=4), ХМЛ 5,5% (n=3), ЛХ 3,7% (n=2). Тяжесть течения COVID-19 оценивалась по классификации ВОЗ. Медиана времени наблюдения составила 138 дней (11–391).

Результаты и обсуждение. COVID-19 до алло-ТГСК был диагностирован у 54 реципиентов в период с июля 2020 по сентябрь 2021 г., что составило 25,8% от всех ТГСК, выполненных в этот период. Медиана времени развития COVID-19 от момента установления основного диагноза составила 129,5 дня (-183–5135). На момент развития COVID-19 42,6% пациентов (n=23) находились в ремиссии, рецидив/прогрессирование — 33,3% (n=18), и у 24,1% (n=13) отмечался дебют основного заболевания. Медиана времени развития COVID-19 от момента проведения последней химиотерапии составила 11 дней (0–616). У 36 пациентов известна степень тяжести течения COVID-19: 66,7% (n=24) — средняя степень, 30,5% (n=11) — легкая степень и 2,8% (n=1) — тяжелая степень тяжести. Медиана времени от COVID-19 до ТГСК составила 211 дней (31–447). У 27,7% (n=15) непосредственно перед ТГСК сохранялись КТ-изменения, характерные для вирусной пневмонии, с объемом поражения от 5 до 30%. ТГСК от гаплоидентичного донора была выполнена у 29,6% (n=16), от MUD у 29,6% (n=16), от MMUD у 20,4% (n=11), от MRD у 20,4% (n=11). Источником ГСК являлись ПСКК — 75,9% (n=41) и КМ — 24,1% (n=13). Режим кондиционирования RIC проведен у 75,9% (n=41) реципиентов, а MAC — у 24,1% (n=13). Профилактика РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфамида применялась у 88,9% (n=48). Медиана времени приживления трансплантата составила 20 дней (13–28). Острая РТПХ зарегистрирована у 29,6% (n=16), в том числе 3–4-й степени в 10 случаях, хроническая РТПХ у 7,4% (n=4). Осложнения в посттрансплантационном периоде: венозные тромбозы у 7,4% (n=4), ТМА — 1,85% (n=1), ВОБ — 1,85% (n=1), инфекции кровотока — 51,8% (n=28), пневмония — 14,8% (n=8), инфекции мягких тканей — 14,8% (n=8), вирусные инфекции — 48,1% (n=26), инвазивные микозы — 9,2% (n=5). Общая 100-дневная выживаемость, как и 100-дневная бессобытийная выживаемость составила 88,9%, выживаемость без развития тяжелой РТПХ — 74,1%. Трансплантационная летальность в течение 100 дней составила 9,3%.

Заключение. Период после алло-ТГСК у пациентов с перенесенной COVID-19 характеризуется стандартными осложнениями. Перенесенная инфекция COVID-19 не является противопоказанием для проведения ТГСК, несмотря на наличие КТ-изменений, характерных для вирусной пневмонии.

Соловьев М. В., Фирсова М. В., Макунина Э. А., Старцев А. А., Мамаева Е. А., Абакумова А. В., Менделеева Л. П.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТАНДЕМНОЙ АУТО-ТГСК У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ (РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОЦЕНТРОВОГО РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Улучшение показателей выживаемости больных ММ из группы высокого цитогенетического риска после выполнения тандемной ауто-ТГСК подтверждено результатами ретроспективных исследований. Однако преимущество выполнения тандемной ауто-ТГСК перед однократной у больных ММ при других неблагоприятных факторах риска показано в отдельных наблюдениях.

Цель работы. Оценить параметры выживаемости больных ММ после однократной и тандемной ауто-ТГСК в зависимости от стадии заболевания в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 618 больных ММ (278 мужчин и 340 женщин) в возрасте 19–67 лет (медиана 54), которым с декабря 2002 г. по сентябрь 2021 г. была выполнена ауто-ТГСК. Стадия заболевания по системе ISS в момент диагностики была определена в 426 случаях и расценена как I — у 161 больного, II — у 112, III — у 153 больных. Индукционная терапия включала бортезомиб-содержащие схемы в 572 случаях, иммуномодуляторы — в 12 случаях и только химиотерапевтические препараты — у 46 больных. После этапа индукции проводили мобилизацию и сбор $CD34^+$ клеток крови. Перед первой ауто-ТГСК достижение ПР констатировано у 235 больных, ОХЧР — в 204 случаях, ЧР — у 117 больных, стабилизация — в 31 случае, прогрессия — у 31 больного. В условиях высокодозного мелфалана (140–200 мг/м^2) выполняли однократную (n=398) или тандемную (n=220) ауто-ТГСК. Поддерживающее лечение назначали 303 больным: интерферон — в 32 случаях, бортезомиб — в 115, леналидомид — у 144 больных, талидомид — в 12 случаях. Для расчетов параметров выживаемости использовали ПО Statistica 10.

Результаты и обсуждение. На момент анализа живы 363 больных, 220 (61%) из них сохраняют ремиссию продолжительностью от 1 до 230 месяцев (медиана 28), у 143 больных была диагностирована прогрессия через 4–104 месяца после ауто-ТГСК (медиана 29), 112 — выбыли из-под наблюдения. 10-летняя ВБП для всей группы больных составила 19% (медиана 36 месяцев), 10-летняя ОВ — 45% (медиана 110 месяцев). Рисунок иллюстрирует выявленные достоверные (p<0,05) различия показателей ВБП и ОВ в зависимости от количества выполненных ауто-ТГСК. В случае выполнения тандемной ауто-ТГСК 5-летняя ВБП была значимо (p<0,05) выше и составила 36% против 26% в группе больных с однократной ауто-ТГСК. При анализе 10-летней ОВ также получены достоверные различия: 50% при тандемной ауто-ТГСК против 40% — при однократной. При анализе показателей выживаемости в зависимости от стадии ISS и количества ауто-ТГСК получены значимые различия 5-летней ВБП у больных с I и II стадией заболевания (таблица).

Заключение. Результаты исследования показали возможность достижения 10-летней ВБП у 19% больных ММ, а также достоверное улучшение показателей ВБП и ОВ при выполнении тандемной ауто-ТГСК. Выявлено преимущество тандемной ауто-ТГСК над однократной при анализе ВБП и ОВ у больных ММ с I и II стадией ISS. Отсутствие различий при сравнении показателей выживаемости с III стадией ISS в зависимости от количества ауто-ТГСК, вероятнее всего, обусловлено малой выборкой больных с тандемной ауто-ТГСК — 36 против 117 с однократной — и требует дальнейшего изучения.

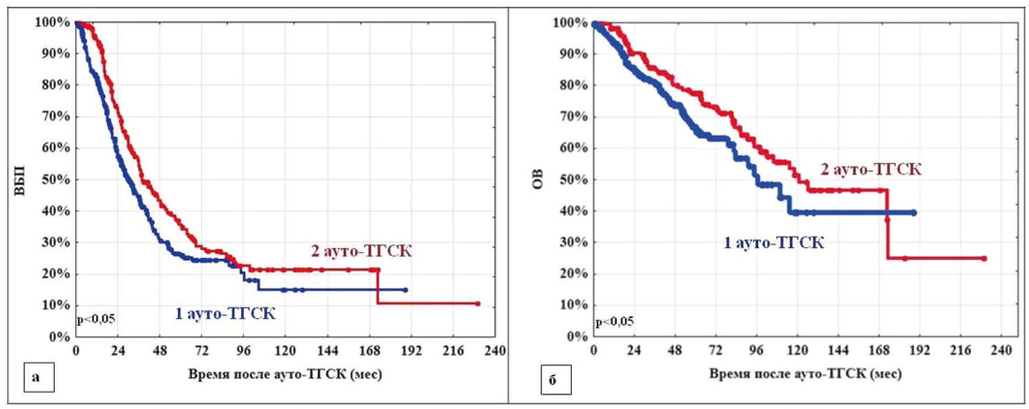


Рисунок. Выживаемость без прогрессии (а) и общая выживаемость (б) больных ММ в зависимости от количества ауто-ТГСК

Таблица. Показатели выживаемости больных ММ в зависимости от стадии по ISS и количества ауто-ТГСК

Исследуемые параметры	I стадия			II стадия			III стадия		
	1 ауто-ТГСК (n=114)	2 ауто-ТГСК (n=47)	p-value	1 ауто-ТГСК (n=64)	2 ауто-ТГСК (n=48)	p-value	1 ауто-ТГСК (n=117)	2 ауто-ТГСК (n=36)	p-value
5-летняя ВБП	40%	49%	**<0,01**	9%	35%	**<0,05**	23%	17%	>0,05
Медиана ВБП, месяцы	40	57	**<0,01**	23	36	**<0,05**	24	27	>0,05
5-летняя ОВ	74%	86%	>0,05	46%	84%	**<0,04**	63%	65%	>0,05
Медиана ОВ, месяцы	Не достигнута	Не достигнута	-	58	90	**<0,04**	96	65	>0,05

Спирин М. В., Галстян Г. М.

ПРИМЕНЕНИЕ КАТЕТЕРОВ, УСТАНАВЛИВАЕМЫХ ЧЕРЕЗ ВЕНЫ ПЛЕЧА, У БОЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КРОВИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Сосудистый доступ является важным компонентом лечения гематологических больных. С этой целью возможна установка через вены плеча периферически имплантируемых центральных венозных катетеров (ПИЦВК) и катетеров средней длины (КСД). Установка КСД не требует рентгенологического контроля и может выполняться у постели больного.

Цель работы. Сравнить применение КСД и ПИЦВК у гематологических больных.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 120 больных (50 мужчин и 70 женщин в возрасте от 18 до 74 (медиана 39) лет): острыми лейкозами (51), из них 12 больных острым промиелоцитарным лейкозом, лимфомой Ходжкина (22), неходжкинскими лимфомами (21), множественной миеломой (8), гемофилией (7), в том числе ингибиторной формой (4), и другие заболевания (11)). Чрескожную пункцию сосудов проводили под контролем ультразвукового исследования. ПИЦВК (BBraun, Bard Access System) и КСД (Certofix Mono 18 G, BBraun, длина 20 см) устанавливали через плечевую (104), основную (19) и головную (7) вены. Всего установили 130 катетеров (80 ПИЦВК и 50 КСД), Катетеры устанавливали при прогнозируемой длительности эксплуатации более 5 дней. Анализировали время использования и осложнения, связанные с эксплуатацией катетера — катетер-ассоциированную

инфекцию кровотока (КАИК), катетер-ассоциированный тромбоз (КАТ), дисфункция, длительность эксплуатации. Данные представлены в виде медианы, минимального и максимального значений, частоты (%), инцидентности на 1000 катетеро-дней (к/д).

Результаты и обсуждение. Из 130 катетеров у 5 больных катетеры были переустановлены или установлены повторно. В 3 (2,3%) случаях зафиксировано ранение артерий. Медиана эксплуатации ПИЦВК составила 67 (3–366) дней, КСД — 17 (1–174) дней. При эксплуатации ПИЦВК КАИК зафиксирована в 6 (7,5%) случаях, инцидентность 1,52/1000 к/д, а при эксплуатации КСД в 5 (10%), что составило 3,75/1000 к/д (p<0,05). КАТ выявляли чаще в группе ПИЦВК — 9 случаев, или 11,25%, инцидентность — 2,3/1000 к/д против 1 эпизода (2%, или 0,75/1000 к/д) в группе КСД. Дисфункция ПИЦВК была выявлена в 3 случаях (частота 3,75%, инцидентность 0,8/1000 к/д), а дисфункция КСД — в 6 (частота 12%, инцидентность 4,5/1000 к/д). ПИЦВК были удалены в связи с КАИК — 5 (6,25%), КАТ — 8 (10%), дисфункцией — 2 (2,5%), прекращением лечения — 65 (81,25%); КСД удаляли во всех случаях при выявлении поздних осложнений (24%) и при прекращении лечения — 38 (76%).

Заключение. Применение КСД позволило уменьшить частоту установки ПИЦВК и центральных венозных катетеров, уменьшить стоимость лечения (КСД в 6–7 раз дешевле ПИЦВК), положительно воспринималось больными и может быть катетером выбора для обеспечения сосудистого доступа при проведении лечения и сроке эксплуатации более 5 дней. КСД явились своеобразным «мостом» между периферическими катетерами и центральными венозными катетерами. Антикоагулянтная терапия и соблюдение правил ухода за катетерами уменьшают риск осложнений.

Старцев А. А., Соловьев М. В., Двирнык В. Н., Панасенко М. Н., Гальцева И. В., Капранов Н. М., Фирсова М. В., Макунина Э. А., Абакумова А. В., Мамаева Е. А., Менделеева Л. П.

СОПОСТАВЛЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ CD269, CD319 НА ОПУХОЛЕВЫХ ПЛАЗМАТИЧЕСКИХ КЛЕТКАХ КОСТНОГО МОЗГА И ЦИРКУЛИРУЮЩИХ В КРОВИ БЕЛКОВ BCMA, SLAMF7 В ДЕБЮТЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Иммунофенотип опухолевых плазматических клеток (ПК) представлен большой группой антигенов, экспрессирующихся с различной частотой. Они являются как диагностическими, так и прогностическими факторами, при этом часть антигенов служит мишенью для моноклональных антител и терапии CART-клетками у больных ММ. Такими молекулами являются SLAMF7 (Signaling lymphocytic activation molecule factor-CD319) и BCMA (B-cell maturation antigen-CD269). Их внеклеточные субъединицы подвергаются ферментации и могут быть обнаружены в сыворотке крови больных ММ методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Белки семейства SLAM являются саморегулирующимися и стимулируют опухолевую пролиферацию. В свою очередь, обнаружение растворенного BCMA считается одним из предикторов рефрактерности.

Цель работы. Сопоставить наличие CD269, CD319 на опухолевых ПК костного мозга и концентрацию белков BCMA, SLAMF7 в крови больных ММ в дебюте заболевания.

Материалы и методы. В проспективное исследование включено 18 больных ММ (8 женщин, 10 мужчин) в возрасте от 26 до 70 лет (медиана 54) с впервые диагностированной ММ в период с июня по сентябрь 2021 г. Диагноз ММ устанавливали в соответствии с IMWG 2014 г. Всем больным определяли иммунофенотип опухолевых ПК костного мозга посредством 10-цветной проточной цитометрии (CD319; CD269; CD138; CD38; CD19; CD45; CD81; CD27; CD20; CD56; CD200; CD117). Концентрацию растворенных белков BCMA, SLAMF7 в сыворотке исследовали методом ИФА. Статистическую обработку проводили с помощью программы SPSS.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования кластеров дифференцировки CD269, CD319 и концентрации белков SLAMF7, BCMA в сыворотке крови больных ММ представлены в таблице. При многоцветной проточной цитометрии опухолевых ПК костного мозга наличие CD319 выявляли у 90% больных (n=16). Растворимый SLAMF7 детектировали в крови у 39% больных (n=7) в диапазоне значений от 1,14 до 5,43 нг/мл (медиана 2,9), в 61% случаев (n=11) растворимый SLAMF7 не был обнаружен. В 56% случаев циркуляция SLAMF7 не была обнаружена, однако выявлялось наличие CD319 на поверхности опухолевых ПК. Случаев обнаружения растворимого SLAMF7, вне наличия CD319 на опухолевой ПК, не выявлено. CD269 выявляли на опухолевых ПК у 45% больных (n=8), в 55% случаев (n=10) — нет. Растворимый BCMA детектировали у 100% больных (n=18) в диапазоне значений от 122,3 до 11617,3 пг/мл (медиана 2139,7). В группе больных с наличием CD269 на поверхности опухолевой ПК концентрация растворенного BCMA была достоверно (p=0,001) выше по сравнению с больными, у которых CD269 на опухолевых ПК не выявлялся: медианы — 5334,12 пг/мл (1933,6–11617,3) против 318,87 пг/мл (122,3–3962,2) соответственно.

Заключение. Высокая частота экспрессии CD319 на поверхности клетки не сопровождалась детекцией растворенного в крови SLAMF7 у 61% больных. В то время как белок BCMA, выявленный в крови у 100% первичных больных ММ, не сопровождался детекцией CD269 на опухолевой ПК у половины больных. Полученные данные могут свидетельствовать как о гетерогенности ММ, так и о необходимости дальнейшего изучения циркулирующих BCMA, SLAMF7 для определения их прогностической значимости.

Таблица. Результаты исследования кластеров дифференцировки CD269, CD319 на опухолевых плазматических клетках и концентрации белков SLAMF7, BCMA в сыворотке крови больных ММ

Частота выявления кластеров дифференцировки на опухолевых плазматических клетках		Частота выявления циркуляции растворенных белков		Концентрация белков в сыворотке крови, медиана (разброс значений)	
CD319	CD269	SLAMF7	BCMA	SLAMF7	BCMA
90%	45%	39%	100%	2,9 нг/мл (1,1–5,4)	2139,7 пг/мл (122,3–11617,3)

Супрун Р. Н.[1], Румянцева Ю. В.[2], Мансурова Е. Г.[3], Карачунский А. И.[2]

ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДАУНА: ОПЫТ ГРУППЫ «МОСКВА – БЕРЛИН»

[1]ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» МЗ Краснодарского края, [2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, [3]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Введение. Синдром Дауна (СД) является одним из наиболее распространенных хромосомных нарушений. Дети с СД имеют повышенный риск развития острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Для лечения ОЛЛ у детей с синдромом Дауна обычно используется стандартная терапия, однако результаты их лечения хуже, чем таковой в общей популяции. Особую проблему составляет высокая токсичность терапии.

Цель работы. Представить опыт лечения ОЛЛ у больных с СД по оригинальному отечественному протоколу «Москва – Берлин».

Материалы и методы. В данной работе мы проанализировали инициальные характеристики, ответ на терапию и ее результаты у пациентов с СД-ОЛЛ, зарегистрированных в базе данных исследовательской группы «Москва – Берлин» за 13 лет и получавших терапию по протоколам ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015. Наша выборка

примерно соответствует, а в некоторых случаях даже превосходит, опубликованные в последние годы основными международными группами. В серии исследований ALL–MB 2008/ALL–MB 2015 среди 8296 первичных пациентов с ОЛЛ научно-клинической мультицентровой группой «Москва – Берлин» зарегистрировано 135 больных, у которых ОЛЛ развился на фоне синдрома Дауна. Основным использованным методологическим подходом для анализа полученной группы является «matched-pair method», когда каждому пациенту с синдромом Дауна из базы «Москва – Берлин» выбран больной с идентичными клиническими параметрами, но без синдрома Дауна. Таким образом были получены абсолютно одинаковые группы больных, которые отличаются друг от друга только по одному признаку — наличию или отсутствию синдрома Дауна. Выживаемость рассчитана по методу Каплана – Майера, анализ токсичности и клинико-генетические параметры исследованы с помощью методов непараметрической статистики.

Результаты и обсуждение. Пациенты с СД-ОЛЛ составили 1,63%. Преобладающая возрастная группа пациентов с СД-ОЛЛ — 3–10 лет. Среди них не было ни одного пациента с Т-ОЛЛ и значимо реже встречались как благоприятные, так и неблагоприятные генетические аномалии. Не обнаружено различий в раннем ответе на терапию между пациентами с СД-ОЛЛ и не-СД-ОЛЛ. Бессобытийная и общая выживаемость пациентов с СД-ОЛЛ была существенно ниже, чем в группе сравнения. Не обнаружено различий в риске развития рецидивов, тогда как летальность, связанная с терапией, значимо выше у пациентов с СД-ОЛЛ, причем на всех этапах терапии. Результаты лечения СД-ОЛЛ по протоколу ALL-MB 2015 оказались лучше, чем по ALL-MB 2008, преимущественно за счет снижения индукционной летальности, вероятности выхода в полную продолжительную ремиссию.

Заключение. Результаты терапии пациентов с СД-ОЛЛ на сегодня остаются неудовлетворительными, что диктует необходимость новых подходов к оптимизации терапии. Основной проблемой у этих пациентов остается высокая токсичность терапии и связанная с ней летальность. Отсутствие различий в частоте развития рецидивов предполагает эффективность даже терапии особо низкой интенсивности у таких пациентов. Дальнейший прогресс в лечении СД-ОЛЛ может быть связан с разработкой новых подходов к сопроводительной терапии, использованием молекулярно-направленных препаратов и иммунотерапии.

Тандилова К. С., Клясова Г. А., Хрульнова С. А., Троицкая В. В., Кузьмина Л. А., Галстян Г. М., Кравченко С. К., Грибанова Е. О., Звонков Е. Е., Савченко В. Г., Паровичникова Е. Н.

ПРЕДИКТОРЫ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ENTEROBACTERALES С ПРОДУКЦИЕЙ КАРБАПЕНЕМАЗ, У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ И КОЛОНИЗАЦИЕЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ КИШЕЧНИКА ДАННЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Основным предиктором возникновения инфекции, вызванной *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз, является колонизация слизистой оболочки кишечника данными бактериями.

Цель работы. Изучить факторы риска возникновения инфекции, вызванной *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз, у больных с заболеваниями системы крови и колонизацией слизистой оболочки кишечника этими микроорганизмами.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены больные с заболеваниями системы крови и колонизацией слизистой оболочки кишечника *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз, находившиеся на лечении в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (2015–2019 гг.). При выделении данных бактерий из кишечника дополнительно выполняли мазки со слизистой оболочки ротоглотки, микробиологическое исследование мочи, раневых поверхностей. Наличие генов карбапенемаз blaOXA-48, blaKPC, blaNDM, blaVIM, blaIMP определяли методом ПЦР в режиме реального времени (АмплиСенс©, Россия).

Результаты и обсуждение. В проспективное исследование были включены 111 больных с колонизацией слизистой оболочки прямой кишки *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз (57 мужчин, 54 женщины, медиана возраста — 46 лет, острый лейкоз — 46,8%, неходжкинские лимфомы — 29,7%, противоопухолевая терапия — 72 (64,9%), трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови (ТГСК) — 24 (21,6%, аллогенная — n=20). Среди 111 больных, колонизированных карбапенемазопродуцирующими *Enterobacterales,* было выделено 118 микроорганизмов со слизистой оболочки кишечника: *K. pneumoniae* — 102 (86,4%), *E.coli* — 8 (6,8%), *E. cloacae* — 4 (3,4%), *C. freundii* — 2 (1,7%), *S. marcescens* — 1 (0,9%), *M. morganii* — 1 (0,9%). У микроорганизмов были детектированы следующие гены карбапенемаз: blaOXA-48 91 (77,1%), blaNDM 14 (11,9%), blaOXA-48+blaNDM 8 (6,8%), blaKPC 5 (4,2%). Вероятность инфекции, вызванной *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз, составила 51,7% (рис. А) и была наиболее высокой у реципиентов ТГСК — 72,8% (рис. Б). Вероятность развития инфекции была достоверно выше, если отмечалась колонизация трех (100%) или двух (80%) локусов в сравнении с колонизацией одного локуса (22%, p<0,001), рис. В. У всех больных с реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ) (100%) возникла инфекция при наличии колонизации слизистой оболочки кишечника *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз, в то время как у больных без РТПХ — у 47,9% (p=0,016), рис. Г. Независимыми предикторами возникновения инфекции, вызванной карбапенемазопродуцирующими *Enterobacterales*, у больных с колонизацией данными микроорганизмами явились пребывание больных в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (ОШ 45,5; p=0,002) и колонизация более 1 образца продуцентами карбапенемаз (ОШ 19,6; p<0,0001).

Заключение. При колонизации слизистой оболочки кишечника преобладали *K. pneumoniae* (86,4%) с продукцией ОХА-48 (77,1%). Вероятность инфекции, вызванной *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз, была высокой и составила 51,7%, особенно у больных, находившихся в ОРИТ, имевших колонизацию продуцентами карбапенемаз более 1 локуса, а при алло-ТГСК — у больных с РТПХ.

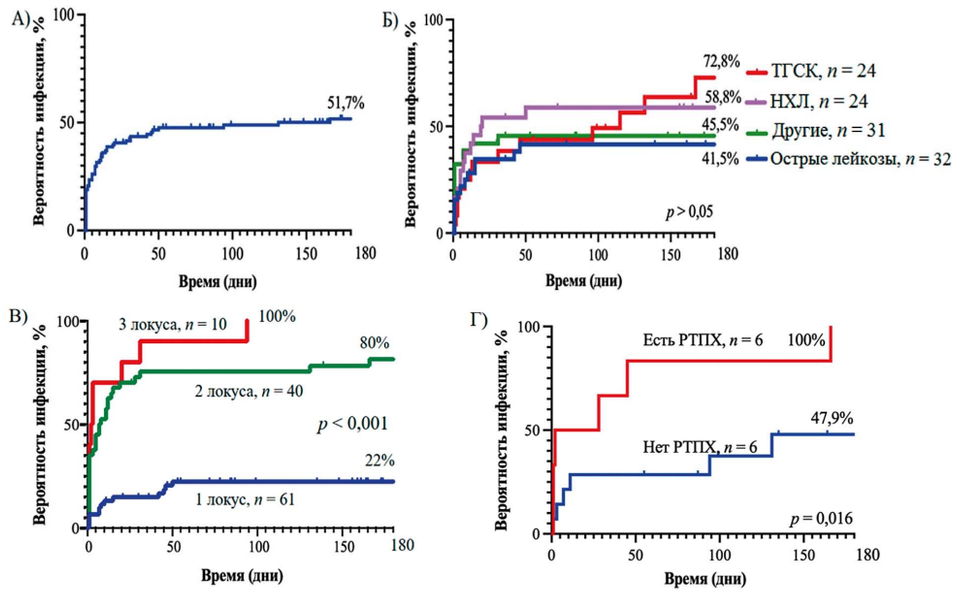


Рисунок. Вероятность возникновения инфекции, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, у больных с колонизацией: А) все больные, Б) различные категории больных; В) в зависимости от количества локусов колонизации; Г) у реципиентов алло-ТГСК с РТПХ и без РТПХ

Трацевская Ж. В., Ковригина А. М., Меликян А. Л.

КЛИНИКО-ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВАРИАНТОВ НЕКЛАССИЧЕСКОЙ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Согласно классификации ВОЗ 2017 года в главные критерии диагностики истинной полицитемии (ИП) включено гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга. При неклассической истинной полицитемии (н-ИП) показатели Hb и Ht остаются ниже референсных значений, что обусловливает трудности дифференциальной диагностики с другими нозологиями Ph-негативных МПН.

Цель работы. Охарактеризовать клинико-лабораторные и патоморфологические признаки н-ИП.

Материалы и методы. Из группы 52 пациентов с МПН, JAK2+, показателями Hb и Ht, не соответствующими нозологии ИП, отсутствием клинико-лабораторных, анамнестических и морфологических признаков, характерных для других нозологий МПН, были выделены группы с двумя формами н-ИП: ранняя стадия и маскированная форма. К ранней стадии н-ИП были отнесены случаи с гистологической картиной в костном мозге, характерной для ИП, но клеточностью, не превышающей +20% от возрастной нормы. К маскированной форме н-ИП были отнесены случаи с гиперклеточным костным мозгом, имеющие гистологические признаки ИП в отсутствие соответствующих референсных значений Hb и Ht.

Результаты и обсуждение. Группа ранней стадии н-ИП включала 28 пациентов, медиана возраста 48,5 года (19–69 лет), соотношение М:Ж — 1:2,1. В ОАК отмечался изолированный тромбоцитоз (658,1 (567–730)×10^9/л; среднее±95%). Сывороточный ЭПО — 3,23 (1,1–8,0) МЕ/мл, mut JAK2V617F — 20,51 (9,0–25)%, медиана 12% (среднее ±95%). Спленомегалия была выявлена у 18/28 (64,3%). Тромбозы вен нижних конечностей были обнаружены у 1/26 (3,85%), тромбозы вен портальной системы — у 1/26 (3,85%) пациента, без признаков тромбоза собственных вен печени. К маскированной форме н-ИП были отнесены 14 пациентов, медиана возраста 38 лет (22–68 лет), соотношение М:Ж — 1:13. В ОАК также отмечался изолированный тромбоцитоз (632 (502–813)×10^9/л; среднее ±95%). Сывороточный ЭПО — 7,17 (2,3–16,6) МЕ/мл, mut JAK2V617F — 20,19 (9,95–25)%, медиана 11,25% (среднее ±95%). Спленомегалия наблюдалась у 9/14 (64,3%), тромбозы вен портальной системы — в 4/14 (29%) случаях, у 2/14 (14%) пациентов выявлены признаки тромбоза собственных вен печени. Статистически достоверные различия при сравнении данных групп были обнаружены только по показателям Hb (p=0,0015) и Ht (p=0,0094) (146,2 (143–155) г/л и 44,2 (42–47)% при ранней стадии н-ИП против 131,5 (122–142) г/л и 40,7 (42–47)% при маскированной форме н-ИП). При сопоставлении гистологических, гистохимических, иммуногистохимических параметров костного мозга пациентов данных групп статистически достоверных различий не было обнаружено (p>0,05), как и при сопоставлении с контрольной группой пациентов с развернутой (классической) ИП.

Заключение. Группа н-ИП включает в себя раннюю стадию и маскированную форму, характеризующиеся сходными патоморфологическими признаками. При маскированной форме у пациентов чаще отмечаются тромбозы вен портальной системы и собственных вен печени, что обусловливает разницу показателей Hb и Ht. Медиана возраста в группе маскированной формы на 10,5 года меньше, чем в группе с ранней стадией, при этом в обеих группах медиана возраста составляет менее 50 лет. Таким образом, н-ИП более характерна для пациентов молодого возраста.

Туполева Т. А., Гуляева А. А., Абакаров Р. Р., Гапонова Т. В.

ДИНАМИКА ВЫЯВЛЕНИЯ СЛУЧАЕВ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ СРЕДИ ДОНОРОВ И ПАЦИЕНТОВ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), является социально значимым заболеванием, ежегодный экономический ущерб от которой составляет более сотни миллиардов рублей. Болезнь и бессимптомный инфекционный статус, вызванные ВИЧ, в 2020 г. располагались на 4-м месте по экономической значимости инфекционных заболеваний в Российской Федерации, уступая только острым инфекциям верхних дыхательных путей, туберкулезу и ветряной оспе. В настоящее время в России наблюдается тенденция уменьшения доли новых случаев заражения ВИЧ, особенно среди лиц моложе 30 лет. Сегодня ВИЧ-инфекция вышла за рамки групп риска, попав в общую популяцию, которая является источником донорских кадров.

Цель работы. Оценить динамику выявления новых случаев ВИЧ-инфекции среди доноров и пациентов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2013 по 2020 г.

Материалы и методы. Проанализированы результаты иммунологического обследования на наличие антиген/антител к ВИЧ пациентов (n=27679) и доноров крови и ее компонентов (n=36099) НМИЦ гематологии в период с 2013 по 2020 г. Образцы крови доноров были исследованы на наличие антиген/антител к ВИЧ при каждой донации, а пациентов центра — при первичном амбулаторном приеме или при поступлении в стационар.

Результаты и обсуждение. Показано снижение доли ВИЧ-инфицированных доноров крови и ее компонентов с 0,2% до 0,03% (рис. 1). Частота выявления маркеров ВИЧ в образцах крови пациентов центра за исследуемый период колебалась от 0,11 до 0,44%, и коррелировала с эпидемической ситуацией по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации. В 2013–2014 гг. (рис. 1) доли ВИЧ-инфицированных лиц среди доноров и пациентов центра были сопоставимы (0,20–0,24%). С 2015 г. частота выявления ВИЧ-инфекции у доноров

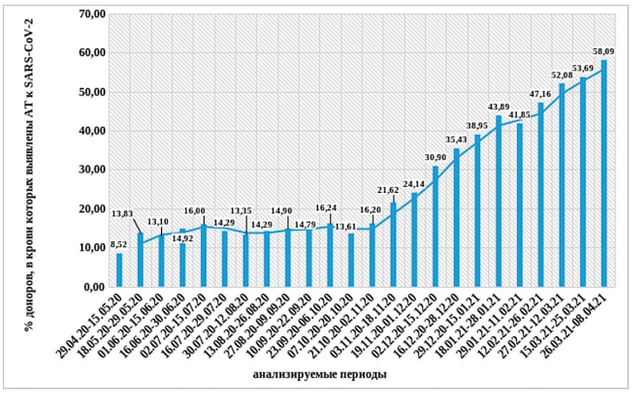


Рис. 1. Рост иммунной прослойки доноров крови и ее компонентов в результате перенесенной инфекции либо специфической иммунизации

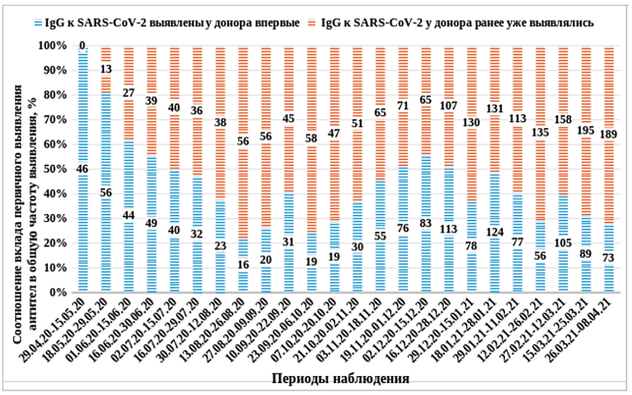


Рис. 2. Соотношение частоты первичного выявления антител к возбудителю COVID-19 к частоте выявления лиц, ранее позитивных по антителам

снизилась с 0,24 до 0,05%, что совпало с переходом на 100%-е безвозмездное донорство и введением рутинного тестирования на наличие антител к ядерному антигену вируса гепатита В, обладающего аналогичным путем передачи. Кроме того, в 2016 г. началась приоритетная заготовка компонентов крови от повторных доноров, ранее обследованных на наличие инфекционных маркеров (рис. 2). Так, с 2017 г. число повторных доноров стало в два раза больше по сравнению с впервые зарегистрированными донорами.

Заключение. Распространенность ВИЧ-инфекции среди пациентов НМИЦ гематологии сопоставима с аналогичным показателем в среднем в популяции жителей Российской Федерации. Отмечено значительное снижение частоты выявления маркеров ВИЧ среди доноров с 2015 г., что, очевидно, связано с переходом на безвозмездное донорство, исключением из когорты доноров, инфицированных вирусом гепатита В, и приоритетной заготовкой крови от повторных доноров, ранее обследованных на наличие инфекционных маркеров.

Украинская В. М.[1], Рубцов Ю. П.[1], Масчан М. А.[2], Степанов А. В.[1]

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ НА ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ АКТИВНОСТЬ CAR-T КЛЕТОК

[1]ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук, [2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Использование Т-клеток, модифицированных химерным антигенным рецептором (CAR-T), доказало свою эффективность при терапии рака. Так, иммунотерапия CAR-T, направленная на антиген CD19, вызывает выраженные клинические ответы у пациентов с лейкемией и лимфомой, включая высокую долю устойчивых полных ремиссий. Несмотря на успех CAR-T-терапии при гематологическом раке, на сегодня она гораздо менее эффективна при солидных опухолях, Часть пациентов остаются резистентны к данному лечению, что, согласно нашей гипотезе, может объясняться опухолевым микроокружением, а именно опухолевыми везикулами либо нейтрофилами, которые играют не последнюю роль в супрессии противоопухолевого иммунного ответа. Несмотря на то что уже изучено множество различных путей влияния везикул на иммунные клетки, все еще остаются открытыми вопросы гетерогенности везикул и их содержимого, путей слияния/поглощения везикул клетками иммунной системы, роли мРНК в трансформации Т-клеток и другие фундаментальные аспекты везикулярной коммуникации между клетками. Поиск подходов для повышения эффективности терапии в этой ситуации, несомненно, является приоритетным направлением в области иммунотерапии.

Цель работы. Изучение влияния факторов опухолевого микроокружения, включая внеклеточные везикулы, на Т-клетки, модифицированные химерными антигенными рецепторами (CAR-T), и выяснение возможности применения искусственных антигенных везикул (AV) для специфической стимуляции и получения в культуре CAR Т-клеток.

Материалы и методы. Исследование включает в себя создание CAR Т-клеток, получение искусственных и внеклеточных везикул, проведение функциональных экспериментов на CAR Т-клетках *in vivo* и *in vitro*, создание конструкции мутантной ДНКазы I, иммуногистохимический анализ образцов опухолей.

Результаты и обсуждение. В данной работе впервые подробно охарактеризовано взаимодействие опухолевых экзосом, выделенных из клеток лимфом и глиом с CAR Т-клетками, и показано их влияние на активность CAR-T в зависимости от присутствия опухолевого антигена (CD19 или IL13R2a) на поверхности экзосом. Также нами было показано, что опухолевые экзосомы из клеток лимфом могут, в зависимости от концентрации, как активировать, так и подавлять функцию CAR Т-клеток, влияя на секрецию воспалительных цитокинов и изменяя профиль экспрессии генов CAR Т-клеток. Кроме того, нами был создан новый метод получения искусственных антигенных везикул, несущих опухолевый антиген для детекции химерного антигенного рецептора на поверхности Т-клеток. Доказано, что эти везикулы можно с успехом применить для идентификации, активации и экспансии CAR-положительной популяции Т-клеток. Кроме того, исходя из полученных результатов, можно утверждать, что опосредованный AAV перенос гена ДНКазы I позволяет эффективно бороться с NET и, кроме того, может сбалансировать врожденный и адаптивный иммунный ответ в микроокружении опухоли, восстановив иммунный контроль над раковыми клетками.

Заключение. Полученные в данной работе результаты предоставляют новейшие подходы к повышению эффективности CAR-T-терапии и актуальные данные о влиянии опухолевого микроокружения на CAR Т-клетки.

Федорова Д. В., Полетаев А. В., Серегина Е. А., Полохов Д. М., Игнатова А. А., Узуева С. Ш., Жарков П. А.

КАЧЕСТВЕННЫЕ ДЕФЕКТЫ ТРОМБОЦИТОВ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ МУТАЦИЯМИ ГЕНА RASGRP2

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Мутации гена RASGRP2 были впервые идентифицированы как причина наследственного функционального дефекта тромбоцитов в 2014 г. (Canault M и соавт.). Ген RASGRP2 кодирует кальций- и диацилглицерол-регулируемый фактор обмена гуанина 1 (CalDAG-GEFI). Тромбоциты пациентов с мутациями гена RASGRP2 демонстрируют сниженную способность к осуществлению inside-out сигнализации интегрина αIIbβ3.

Цель работы. Продемонстрировать особенности геморрагического фенотипа пациентов с тромбоцитопатией, ассоциированной с мутациями гена RASGRP2, и подчеркнуть важность проведения молекулярно-генетического исследования у пациентов с подозрением на редкие качественные дефекты тромбоцитов.

Материалы и методы. Пациенты были обследованы согласно протоколу, принятому в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д.Рогачева» для детей и подростков с подозрением на качественные дефекты тромбоцитов. Оценка геморрагического фенотипа проводилась с применением шкалы Pediatric Bleeding Questionnaire (PBQ). Лабораторное обследование включало скрининговые тесты для исключения тромбоцитопении и коагулопатии (клинический анализ крови, АЧТВ, ПИ, фибриноген, RCo активность фактора Виллебранда) и последующее исследование функций тромбоцитов (оптическая агрегометрия, проточная цитофлуориметрия с активацией) и молекулярно-генетическое исследование (таргетная панель высокопроизодительного секвенирования «Гемостаз»).

Результаты и обсуждение. Были обследованы трое пациентов с кожным геморрагическим синдромом и рецидивирующими кровотечениями со слизистых (табл. 1). Оценки выраженности геморрагического синдрома по шкале PBQ составили 16, 12 и 7 баллов соответственно. При обследовании у пациентов было исключено наличие тромбоцитопении и коагулопатии, однако во всех трех случаях имели место сходные изменения в агрегации тромбоцитов (табл. 2). Проточная цитофлуориметрия тромбоцитов не выявила снижения экспрессии поверхностных гликопротеинов и дефицита/нарушения секреции гранул тромбоцитов. При проведении высокопроизводительного секвенирования в гене RASGRP2 были обнаружены мутации, охарактеризованные как патогенные (гомозиготная замена c.742G>A у пациентов 1 и 2, гомозиготная замена c.492C>G у пациента 3).

Заключение. Качественные дефекты тромбоцитов представляют собой крайне гетерогенную группу заболеваний, наиболее тяжелые из которых могут приводить к физиологически значимым и даже жизнеугрожающим кровотечениям. Доступные в настоящее время функциональные тесты позволяют устанавливать точный диагноз далеко не во всех случаях. Пациенты с выраженной кровоточивостью

и неясным диагнозом должны быть направлены на проведение молекулярно-генетического исследования. Пациенты с тяжелыми формами редких качественных дефектов тромбоцитов (в частности, ассоциированных с мутациями гена RASGRP2) могут периодически нуждаться в заместительных трансфузиях тромбоцитарного концентрата и терапии рекомбинантным активированным VII фактором свертывания, что делает актуальной проблему их лекарственного обеспечения по показаниям, не указанным в инструкциях (off-label).

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов

	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3
Пол	Ж	М	М
Возраст, годы	9	3	9
Балл PBQ	16	12	7
ЖДА на фоне кровотечений	Да	Да	Да
Экстренные госпитализации в связи с кровотечениями	Да	Да	Нет
Применение rFVIIa для остановки кровотечений	С эффектом	С эффектом	Не требовалось

rFVIIa — рекомбинантный активированный VII фактор свертывания.

Таблица 2. Результаты оптической агрегометрии

	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Референсный интервал
Ристоцетин, %	18, дезагрегация	30, дезагрегация	54	55–90
АДФ, %	3, дезагрегация	2, дезагрегация	0	25–65
Адреналин, %	6	8, дезагрегация	1	50–85
Коллаген, %	69	35	79	50–80
TRAP, %	НД	НД	67	50–100

Федорова Л. В., Лепик К. В., Коцелябина П. В., Кондакова Е. В., Попова М. О., Борзенкова Е. С., Байков В. В., Моисеев И. С., Михайлова Н. Б., Кулагин А. Д.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ НИВОЛУМАБОМ В ДОЗЕ 40 МГ И 3 МГ/КГ У ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНОЙ И РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. Эффективность терапии ниволумабом (Ниво) в дозе 40 мг была ранее продемонстрирована у пациентов с рефрактерной и рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина (р/р кЛХ) в рамках проспективного исследования (Lepik KV et al., 2020), однако не проводилось сравнения ее эффективности со стандартной терапевтической дозой. В рамках данной работы проведено сравнение эффективности и безопасности терапии Ниво в дозе 40 мг и 3 мг/кг у пациентов с р/р кЛХ.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность терапии Ниво в дозе 40 мг в сравнении с 3 мг/кг у пациентов с р/р кЛХ.

Материалы и методы. В рамках ретроспективного когортного исследования в когорту 1 (Ниво 40) и когорту 2 (Ниво 3 мг/кг) были включены по 36 пациентов с р/р кЛХ, получавших терапию Ниво в дозе 40 мг и 3 мг/кг каждые 2 недели соответственно. Пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, числу линий предшествующей терапии, наличию ауто-ТГСК и брентуксимаба ведотина в анамнезе. Была проведена оценка общего ответа (ОО), беспрогрессивной (БПВ) и общей (ОВ) выживаемости, а также нежелательных явлений (НЯ) для каждой когорты. Общий ответ оценивался методом ПЭТ-КТ с использованием критериев LYRIC каждые 3 месяца. Нежелательные явления оценивались в соответствии с критериями CTCAE 4.03.

Результаты и обсуждение. Когорты 1 и 2 были сопоставимы по клиническим характеристикам (табл.). Медиана наблюдения составила 43 (9–52) мес. для когорты 1 и 61 (20–70) мес. для когорты 2. Общий ответ в когорте 1 (ОО1) составил 64%: полный ответ (ПО) был достигнут у 13 (36%) пациентов, частичный ответ (ЧО) у 10 (28%), стабилизация (СЗ) у 2 (6%), прогрессирование заболевания (ПЗ) у 1 (3%) и неопределенный ответ (НО) у 10 (28%) пациентов. Общий ответ в когорте 2 (ОО2) составил 69%: ПО достигнут у 14 (39%) пациентов, ЧО у 11 (31%), СЗ у 1 (3%), ПЗ у 2 (6%), НО у 8 (22%) пациентов. Трехлетняя БПВ1 составила 33% и 3-летняя БПВ2 41% (p=0,83) с медианой БПВ1 23,4 мес. (95% CI, 16,57–26,89) И БПВ2 21,9 мес. (95% CI, 12,37–31,36). Трехлетняя ОВ1 составила 95,7% и ОВ2 — 93,4% (p=0,54), медианы ОВ1,2 не были достигнуты. Алло-ТГСК после Ниво была выполнена у 2 (6%) и 3 (8%) пациентов в когорте 1 и 2 соответственно. Тяжелые НЯ (3/4 ст.) развились у 4 (11%) и 5 (14%) пациентов в когорте 1 и 2 соответственно.

Заключение. Результаты исследования демонстрируют, что эффективность и безопасность терапии ниволумабом в дозе 40 мг и 3 мг/кг сопоставима у пациентов с р/р кЛХ. Однако для определения отдаленных результатов терапии планируется продолжение наблюдения за пациентами.

Таблица. Характеристика пациентов

Характеристики пациентов	Ниво 40	Ниво 3 мг/кг
Медиана возраста, диапазон	37 (23-54)	34 (22-62)
Пол, женщины/мужчины (%)	12/24 (33/67)	12/24 (33/67)
Ауто-ТГСК в анамнезе (%)	9 (25)	9 (25)
Брентуксимаб ведотин в анамнезе (%)	11 (31)	11 (31)
Медиана линий предшествующей терапии, диапазон	4 (2-7)	4 (2-7)
B-симптомы на момент начала терапии ниволумабом (%)	19 (53)	25 (69)
ECOG статус на момент начала терапии ниволумабом (%) 0 1 2 3 4	 4 (11) 19 (53) 9 (25) 3 (8) 1 (3)	 5 (14) 18 (50) 9 (25) 3 (8) 1 (3)
Наличие bulky на момент начала терапии ниволумабом (%)	3 (8)	4 (11)
Стадия заболевания на момент начала терапии ниволумабом (%) II III IV	 6 (16) 2 (6) 28 (78)	 5 (14) 3 (8) 28 (78)
Статус заболевания на момент начала терапии ниволумабом (%) Частичный ответ (ЧО) Стабилизация (СЗ) Прогрессирование (ПЗ)	 3 (8) 0 33 (92)	 5 (14) 2 (6) 29 (80)

Фидарова З. Т., Абрамова А. В., Лучкин А. В., Бессмертный Д. К., Волков Н. В., Троицкая В. В., Михайлова Е. А.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Больные приобретенной формой апластической анемии (АА) подвержены высокому риску развития вирусных инфекций не только вследствие глубокой нейтропении, но и в результате иммунодефицита на фоне проводимой комбинированной иммуносупрессивной терапии (ИСТ). Остается актуальным вопрос о проведении ИСТ больным АА в условиях повышенного риска заражения новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Цель работы. Оценить тяжесть клинических проявлений новой коронавирусной инфекции у больных апластической анемией.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включен 21 больной апластической анемией, наблюдающийся в НМИЦ гематологии. Медиана возраста — 34 (23–51) года, М/Ж — 12/9. В соответствии с временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (версия 13) были определены критерии установки диагноза и тяжести течения новой коронавирусной инфекции. В зависимости от фазы АА больные были разделены на группы: больные на момент диагностики АА — n=2;

без ремиссии АА на фоне продолжающейся ИСТ — n=6; в ремиссии АА на фоне ИСТ — n=1; в ремиссии АА без лечения — n=12.

Результаты и обсуждение. 19 из 21 больных АА перенесли новую коронавирусную инфекцию и живы на момент проведения анализа. Двое больных умерло (9,5%) вследствие развития тяжелых бактериальных осложнений: у одного больного был констатирован рецидив АА и прогрессия в ПНГ; второй больной скончался от септического шока на фоне репликации SARS-CoV-2 после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови от гаплоидентичного донора; стоит отметить, что это был третий эпизод новой коронавирусной инфекции у этого больного. Госпитализация больных вследствие среднетяжелого и тяжелого течения была у 1 из 2 больных АА, которым инфекция COVID-19 установлена на момент диагностики АА; 5/6 (83%) — на фоне продолжающейся ИСТ, только у 3 больных была выявлена пневмония; больная в ремиссии АА на фоне продолжающейся ИСТ перенесла коронавирусную инфекцию в легкой форме и так же, как и больным АА в ремиссии (n=12), госпитализация не потребовалась. Рецидив АА развился у одного больного после перенесенного COVID-19 в полной ремиссии АА после окончания ИСТ, но возобновление монотерапии циклоспорином привело к достижению эффекта.

Заключение. Коэффициент летальности больных АА несколько выше, чем в общей популяции (9% vs 2,86% в РФ, по данным Университета Хопкинса), однако частота тяжелого течения инфекции COVID-19 у больных на фоне проведения ИСТ не увеличивается. Несмотря на опасность новой коронавирусной инфекции, проведение ИСТ больным АА не стоит откладывать.

Фирсова М. В., Никулина Е. Е., Якутик И. А., Рисинская Н. В., Кислицина М. А., Обухова Т. Н., Соловьев М. В., Судариков А. Б., Менделеева Л. П.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ПЛАЗМОЦИТОМЫ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

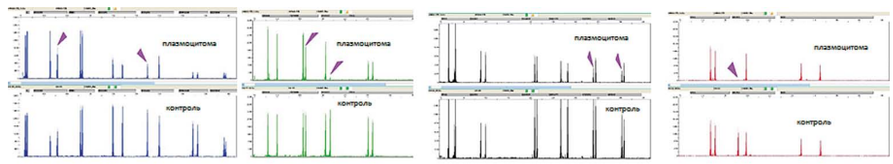
Введение. В 2–34% случаев течение множественной миеломы (ММ) осложняется наличием костных и/или экстрамедуллярных плазмоцитом, детальный патогенез формирования которых неясен. Экстрамедуллярные плазмоцитомы встречаются крайне редко как в дебюте, так и в рецидиве болезни (2–5% наблюдений). Известно, что сигналы, передаваемые по пути RAS/MAPK, усиливаются при симптоматической ММ, определяя способность опухолевой клетки к росту и метастазированию. В основе диссеминации опухолевых клеток лежит нестабильность генома. Важным проявлением генетической нестабильности является потеря гетерозиготности — утрата одного из аллелей в участках генома, для которых исходно был характерен полиморфизм.

Цель работы. Охарактеризовать STR-профили ДНК в субстрате плазмоцитомы у больных ММ, оценить интегральную стабильность генома опухоли относительно контрольной ДНК пациентов; изучить мутационный профиль генов KRAS, NRAS, BRAF.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 14 пациентов с ММ (8 женщин, 6 мужчин) в возрасте от 34 до 62 лет (медиана 54 г.), которые находились на лечении в НМИЦ гематологии с 2013 по 2021 г. У 6 больных были выявлены костные плазмоцитомы, у 8 — экстрамедуллярные. В 9 случаях плазмоцитомы были обнаружены при диагностике ММ, в 5 случаях — при рецидиве. Во всех случаях выделены парные образцы ДНК опухоль/контроль и выполнено STR-профилирование [STR-ПЦР, панель COrDIS Plus (ООО «Гордиз», Россия)]. Мутационный профиль генов KRAS, NRAS, BRAF в субстрате плазмоцитомы изучался методом секвенирования по Сэнгеру у 10 больных, при этом в 5 случаях удалось провести секвенирование парных образцов ДНК (плазмоцитома/контроль). В одном случае ДНК, выделенная из клеток экстрамедуллярной плазмоцитомы, была исследована методом arrayCGH на наличие вариации копийности хромосом и их участков.

Результаты и обсуждение. У всех пациентов выявлены варианты потери гетерозиготности с разной аллельной нагрузкой, предполагающей либо делецию/количественно нейтральную потерю гетерозиготности, либо дупликацию одного из двух аллелей, затрагивающие от одного до восьми STR локусов (рис. 1). Определена часто встречающаяся потеря гетерозиготности на следующих хромосомах: 1 (1q42) — 43% больных, 13 (13q31.1) — 36%, 6 (6q14), 7 (7q21.11), 16 (16q24.1), 21 (21q21.1) — в 29% случаев. Отмечена тенденция к большему числу локусов с потерей гетерозиготности в субстрате плазмоцитом при рецидиве. У 3 из 10 больных методом секвенирования по Сэнгеру в ДНК субстрата плазмоцитом выявлены мутации в гене KRAS (Q61H) (n=1), NRAS (Q61E, Q61L) (n=2). При этом в ДНК, выделенной из клеток костного мозга, эти мутации не обнаружены. Полученные результаты могут свидетельствовать об активации разных опухолевых клонов в анатомически различных локализациях при ММ. Молекулярное кариотипирование, выполненное в одном случае экстрамедуллярной плазмоцитомы, позволило уточнить причину потери гетерозиготности в STR-маркерах и выявило дополнительные локусы с изменением числа копий ДНК в опухоли (рис. 2).

Заключение. Получены первые данные о генетической нестабильности в геноме плазмоцитом, что определило путь дальнейшего планируемого молекулярно-генетического комплексного исследования субстрата плазмоцитом при ММ.



STR locus	D3S1358 (3p21.31)	D1S1656 (1q42)	D7S820 (7q21.11)	D13S317 (13q31.1)	CSF1PO (5q33.1)	DS5818 (5q23.2)	D21S11 (21q21.1)
% потери гетеро-зиготности	40%	42%	31%	92%	45%	44%	96%

Рис. 1. Пример STR-профиля пациента и аллельная нагрузка потери гетерозиготности в выявленных локусах с аллельным дисбалансом

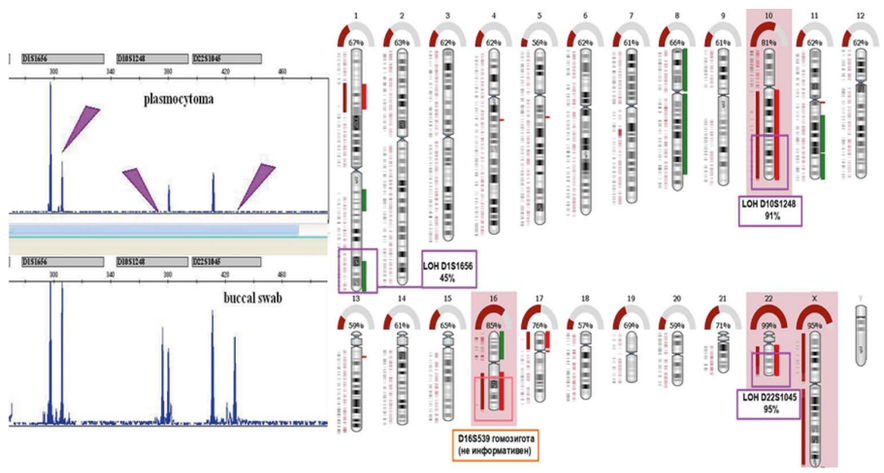


Рис. 2. Причина потери гетерозиготности в STR-маркерах пациентки N — дупликация и делеции фрагментов хромосом — подтверждена молекулярным кариотипированием методом arrayCGH.
(Слева – фрагмент STR-профиля, справа – молекулярный кариотип опухоли, зеленые столбики – дупликации, алые – делеции)

Хышова В. А., Рехтина И. Г., Зозуля Н. И., Двирнык В. Н., Менделеева Л. П.

НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМ AL-АМИЛОИДОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Изменения системы гемостаза при системном AL-амилоидозе (AL-A) могут иметь разнонаправленный характер и сопровождаются повышенным риском как тромбозов, так и кровоточивости. Патогенез этих нарушений мало изучен, способы профилактики осложнений не разработаны.

Цель работы. Сопоставить частоту и характер геморрагических и тромботических осложнений у больных системным AL-A с основными клиническими синдромами и лабораторными показателями системы гемостаза.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование 40 больных с впервые диагностированным системным AL-A. До начала терапии всем пациентам определяли количество тромбоцитов и показатели плазменного звена гемостаза (АЧТВ, тромбиновое время, концентрацию фибриногена, время XIIa-зависимого фибринолиза, содержание антитромбина III, D-димера, активность факторов свертывания крови VIII, X и ФФВ). Статистическая часть исследования проводилась с использованием системного обеспечения IBM SPSS Statistics 2017 года (SPSS, Chicago, IL, США).

Результаты и обсуждение. У 20 (50%) больных были выявлены кровоизлияния, в том числе у 18 пациентов — по типу сосудистой пурпуры на коже, склерах, периорбитально, у 2 пациентов-буллезные кровоизлияния в полости рта. Среди этих пациентов у 3 наблюдались носовые кровотечения, у одной — рецидивирующее легочное кровотечение. Тромбозы диагностированы в 7 (17,5%) случаях (тромбозы вен ног у 5 больных, ишемический инсульт в анамнезе у 2 больных). У всех пациентов с тромбозами отмечался геморрагический синдром на коже (p=0,007). С диагностической целью 28 (70%) больным выполняли биопсию пораженного органа, в том числе почки (21 больной), сердца (2 больных), печени (2 больных), легкого (1 больная), лимфатического узла (2 больных). Помимо этого, всем пациентам выполняли трепанобиопсию, биопсию 12-перстной кишки. Ни в одном случае не наблюдалось тяжелого кровотечения. По совокупности показателей у 23 (56%) больных был диагностирован гиперкоагуляционный синдром, у 2 (5%) пациентов — гипокоагуляция, у остальных 16 (39%) больных — нормокоагуляция. Из 20 пациентов с кожным геморрагическим синдромом у 19 (95%) пациентов отмечалось поражение почек, в том числе у 15 больных — нефротический синдром. Без геморрагий нефротический синдром наблюдался реже (у 40% пациентов, p=0,019). В 15 (75%) случаях кожный геморрагический синдром сопровождался гиперкоагуляционными сдвигами системы гемостаза. Тромбоцитоз был выявлен у 9 (22,5%) пациентов и наблюдался только у пациентов с нефротическим синдромом. Гипокоагуляция была диагностирована лишь у 2 пациентов с поражением печени.

Заключение. Кожный геморрагический синдром — наиболее частое клиническое проявление нарушений гемостаза у больных AL-A. Установлена взаимосвязь геморрагий на коже с нефротическим синдромом, что может свидетельствовать о едином патогенетическом механизме. Кожный геморрагический синдром ассоциирован с гиперкоагуляционными сдвигами показателей гемостаза и высоким риском развития тромбозов глубоких вен и ишемического инсульта.

Цветков Н. Ю., Барабанщикова М. В., Юровская К. С., Абдулхаликова З. К., Власова Ю. Ю., Моисеев И. С., Морозова Е. В.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ВЫСОКОГО РИСКА

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. Первоочередную роль в успехе терапии миелодиспластического синдрома (МДС) играют методы оценки прогноза. Существующие прогностические инструменты имеют ограниченную предсказательную силу. На данный момент решение задачи прогнозирования исхода терапии пациентов с МДС требует проведения дополнительных исследований.

Цель работы. Поиск дополнительных лабораторных факторов прогноза, позволяющих дополнить шкалы, используемые в настоящее время, с целью персонализированной терапии гетерогенной популяции пациентов с МДС.

Материалы и методы. В анализ включено 115 пациентов с МДС. Все пациенты относились к группе высокого и очень высокого риска согласно шкале IPSS-R. Медиана возраста составила 46 лет (18–75). Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) выполнена 63 пациентам. Медиана периода наблюдения составила 598 дней (22–3651). Методы иммуногистохимии трепанобиоптатов и проточной цитометрии образцов костного мозга использовались для оценки экспрессии молекул иммунных контрольных точек PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, Gal-9, TIM-3, CD80, CTLA-4, ICOS-L. Методы секвенирования по Сэнгеру и секвенирования нового поколения образцов костного мозга использовались для поиска точечных мутаций в генах ASXL1, PD-L1, B7-H3, DICER1, DNMT3A, DROSHA, EZH2, IDH1, IDH2, LAG3, MFSD11, PD-1, PIKFYVE, RUNX1, SF3B1, SRSF2, TET2, TP53, FLT3.

Результаты и обсуждение. Наблюдался гетерогенный профиль экспрессии молекул иммунных контрольных точек, часть лимфоцитов экспрессировала PD-1. Отмечена повышенная экспрессия TIM-3 и Gal-9 в миелоидных клетках. Продемонстрировано независимое отрицательное влияние уровня экспрессии молекул иммунных контрольных точек на 3-летнюю частоту прогрессирования (ОР 1,35, 95% ДИ: 0,93–1,9, p=0,02). Пациенты, у которых было выявлено две и более мутации в исследованных генах, имели значительно более высокую 2-летнюю частоту прогрессирования (ОР 7,1, 95% ДИ: 2,6–19,6, p=0,0001).

Заключение. При определении прогноза пациентов с МДС высокого риска, а также показаний к аллогенной ТГСК необходимо учитывать данные молекулярной генетики и иммунофенотипирования клеток костного мозга. Экспрессию иммунных контрольных точек следует дополнительно оценивать в контексте новых прогностических инструментов при МДС.

Работа поддержана Российским научным фондом, грант № 17-75-20145-П.

Чебыкина Д. А., Кузнецов Ю. Н., Голубовская И. К., Богомолова М. В., Рудакова Т. А., Попова М. О., Кулагин А. Д.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ COVID-19 У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. Пациенты с апластической анемией (АА) относятся к группе высокого риска по инфицированию и развитию тяжелых осложнений COVID-19. Алло-ТГСК является стандартным и единственным излечивающим методом АА у пациентов молодого возраста. Учитывая особенности патогенеза и методы лечения пациентов с АА после алло-ТГСК, следует ожидать, что иммунный ответ на инфекцию или вакцинацию у данной когорты больных может отличаться от того, который наблюдается в общей популяции. Поэтому

проблема течения и профилактики COVID-19 среди пациентов с АА после ТГСК в условиях пандемии становится актуальной.

Цель работы. Проанализировать особенности течения инфекции COVID-19 и вакцинации у пациентов с АА после алло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование включено 43 пациента: перенесших COVID-19 (n=29) и вакцинированных (n=14) после алло-ТГСК. В группе пациентов, перенесших COVID-19, медиана возраста составила 35 (20–55) лет, преобладали женщины 17 (59%). Донорами были совместимый родственный (n=13,45%), полностью совместимый неродственный (n=14,49%), частично совместимый неродственный (n=1,3%), гаплоидентичный (n=1,3%). Хроническая РТПХ регистрировалась у 13 (45%) пациентов, преобладали легкие формы (71%). Медиана времени от алло-ТГСК до COVID-19 — 51 мес. (6 мес. – 13,5 года). В группе пациентов, вакцинированных от COVID-19, медиана возраста составила 36 (21–48) лет, преобладали женщины — 11 (79%). Медиана времени от алло-ТГСК до вакцинации составила 50 (7–95) мес. Донорами были совместимый родственный (n=3, 21%), полностью совместимый неродственный (n=9,65%), гаплоидентичный (n=2,14%). ХрРТПХ регистрировалась у 7 (50%) пациентов, также преобладали легкие формы (86%).

Результаты и обсуждение. Двадцать один пациент (72%) перенес инфекцию COVID-19 в легкой форме. Тяжелые формы зарегистрированы в 3 (10%) случаях, из которых у 1 пациента течение инфекции осложнилось тромбозом. Умер 1 пациент со сверхтяжелой АА после гапло-ТГСК. Причиной смерти послужили вторичные бактериальные и грибковые инфекции. Средний уровень Hb составлял до COVID-19 150 г/л до и 137 г/л через 2 месяца после ($p<0,001$), уровень Tr — $187x10^9$/л и $161x10^9$/л ($p<0,001$) соответственно. Средний уровень нейтрофилов (Neu) снизился с $2,62x10^9$/л до $1,9x10^9$/л ($p=0,056$). Среди вакцинированных пациентов ранее COVID-19 перенесли 2 (14%) пациента. У 11 (79%) была использована вакцина Спутник V и Спутник Лайт получили 21% (n=3) пациентов. Средний уровень Hb составлял до вакцинации 134 г/л до и 142 г/л через 2 месяца ($p=0,05$), уровень Tr — $194x10^9$/л и $198x10^9$/л ($p=0,36$), средний уровень Neu до $2,55x10^9$/л и $3,1x10^9$/л ($p=0,091$).

Заключение. В большинстве случаев у пациентов с АА, получивших алло-ТГСК, заболевание COVID-19 протекает в легких и среднетяжелых формах, однако у пациентов с тяжелой цитопенией в ранние сроки после алло-ТГСК имеется высокий риск развития вторичных летальных инфекционных осложнений. По нашим данным, COVID-19 ассоциировался со значимым снижением уровня Hb и Tr. Проведенная вакцинация не повлияла на функционирование трансплантата у пациентов с АА после алло-ТГСК.

Челышева Е. Ю.[1], Туркина А. Г.[1], Полушкина Е. С.[2], Виноградова М. А.[2], Шмаков Р. Г.[2]

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗДОРОВЬЯ НОВОРОЖДЕННЫХ И ДИНАМИКИ ЛЕЙКЕМИЧЕСКОГО КЛОНА У БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Введение. Оптимальный баланс рисков отмены и проведения терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) у беременных с хроническим миелолейкозом (ХМЛ) является основой безопасного ведения беременности.

Цель работы. Оценить характеристики новорожденных и динамику молекулярного ответа (МО) у беременных с ХМЛ при прерывании терапии ИТК.

Материалы и методы. С 2000 по 2020 г. в наблюдательном исследовании «Регистр беременных с ХМЛ» у 147 женщин (146 с хронической фазой, 1 с фазой акселерации) отмечено 205 беременностей, из которых 144 (70%) завершились родами. В 101 (70%) из 144 случаев беременность диагностирована на фоне приема ИТК, в 96 (96%) из них ИТК отменены на сроке 4–6 нед. Во II–III триместре в 60 (41%) случаях терапии не было, в 25 (17%) применяли интерферон (ИФН), в 57 (40%) — ИТК иматиниб (n=49) или нилотиниб (n=8) при медиане (Me) срока 19 нед. (от 15 до 34 нед.), в 2 (2%) — гидроксимочевину. Из 107 доступных для оценки случаев на момент начала беременности отмечен глубокий МО (n=56), большой МО (БМО, n=16), МО2 (n=7) и отсутствие МО2 (n=28) при уровне BCR-ABL1 ≤0,01%, BCR-ABL1≤0,1%, BCR-ABL1<1% и BCR-ABL1>1% соответственно.

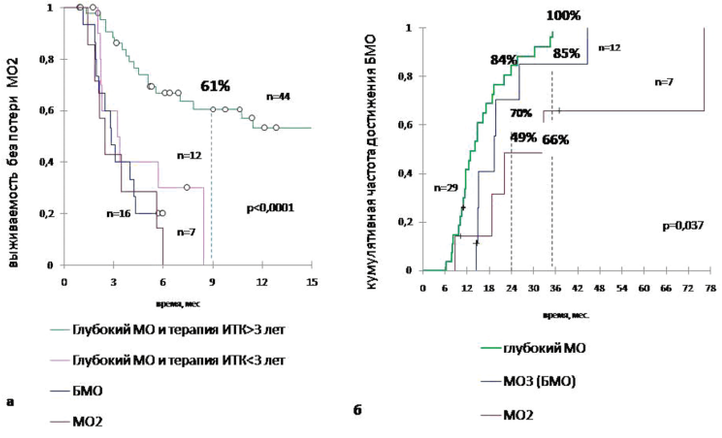


Рис. 1.
а) Вероятность сохранения МО2 у беременных с ХМЛ после отмены ИТК в зависимости от изначального МО и срока терапии;
б) Кумулятивная частота достижения БМО у беременных с ХМЛ после возобновления терапии в зависимости от изначального МО

Результаты и обсуждение. Из 146 новорожденных (включая 2 пары близнецов) у 10 (6,8%) отмечены врожденные аномалии развития (АР), часто встречающиеся в популяции: открытое овальное окно (n=3), крипторхизм (n=1), гипоспадия (n=1), неполная синдактилия пальцев стопы (n=1), гемангиома нижней конечности (n=1), врожденный неопухолевый невус (n=1), аневризма межпредсердной перегородки (n=1), каликопиелэктазия (n=1). Тяжелых или жизнеугрожающих АР не было. Достоверной связи АР с терапией во время беременности не отмечено ($p=0,81$). ИТК в период органогенеза ни в одном из 10 случаев не применялись. Все 10 детей развивались нормально при Me наблюдения 3 года (от 1,5 мес. до 7,5 года). При терапии ИТК во II–III триместре достоверно чаще отмечено снижение массо-ростового показателя новорожденных (<55,5) по сравнению с ИФН ($p=0,009$) и наблюдением без терапии ($p<0,001$), однако далее развитие детей было в норме, при Me возраста 4 года (от 3 мес. до 11 лет). Сохранение МО2 после отмены ИТК отмечено только у беременных с изначальным глубоким МО и терапией ИТК>3 лет: вероятность сохранения МО2 через 9 мес. после отмены ИТК 61% (95% ДИ 45–76%) (рис. 1а), Me срока потери МО2 — 2,5 мес. (от 1,2 до 17,8 мес.). Терапия ИФН не влияла на вероятность сохранения МО2 ($p=0,23$). Достижение БМО после возобновления

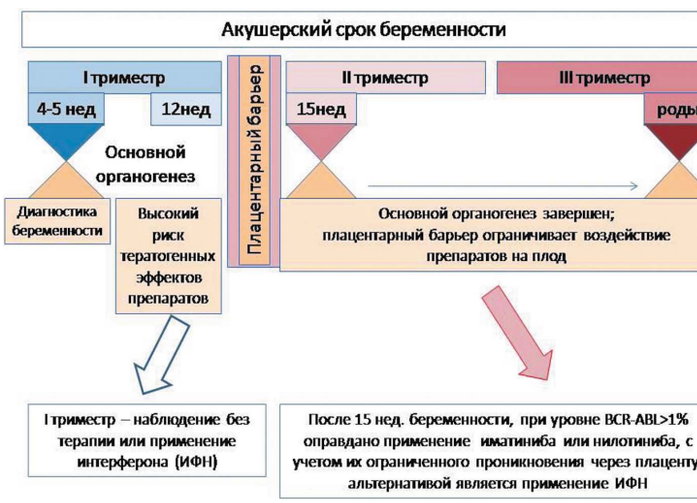


Рис. 2. Схема ведения ХМЛ во время беременности

ИТК было достоверно раньше у больных с изначальным глубоким МО (p=0,037) (рис. 1б). В 12 (43%) случаях при отсутствии изначального МО2 была некомплаентность и потеря гематологического ответа; три пациентки умерли после родов из-за прогрессии ХМЛ. Анализ исходов беременности и кинетики МО позволил разработать оптимальную тактику ведения (рис. 2).

Заключение. Оптимальным при ХМЛ является планирование беременности при стабильном глубоком МО и терапии ИТК>3 лет. Терапия иматинибом или нилотинибом может применяться во II–III триместре (после 15 нед.), при этом терапия ИТК в период органогенеза должна быть полностью исключена. Ведение беременных с ХМЛ должно осуществляться при тесном взаимодействии гематолога и гинеколога.

Шарапова М. А.[1], Куга П. С.[2], Певцов Д. Э.[2], Барышев Б. А.[2], Кучер М. А.[2], Кулагин А. Д.[2]

РОЛЬ НЕЗРЕЛОЙ ФРАКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ ЗАГОТОВКЕ И ТРАНСФУЗИИ КОНЦЕНТРАТА ТРОМБОЦИТОВ

[1]НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, отделение переливания крови, [2]НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. В последние годы отмечается увеличение числа больных, получающих лечение с помощью цитостатической терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, что повышает потребность в концентрате тромбоцитов (КТ) для профилактики и купирования геморрагических осложнений. На фоне совершенствования технологии заготовки и хранения КТ неопределенна роль фракции молодых незрелых тромбоцитов (IPF), обладающих повышенным протромботическим потенциалом.

Цель работы. Определить количество незрелых тромбоцитов у доноров крови и в концентрате тромбоцитов.

Материалы и методы. В отделении переливания крови НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с 2019 года по настоящее время проведен анализ процедур аппаратного афереза для заготовки КТ. За отчетный период с помощью сепараторов Trima Accel, MCS и Com Tec был заготовлен КТ с содержанием клеток $6{,}0x10^{11}$ объемом 450 мл и $4{,}0x10^{11}$ объемом 200 мл в плазме; в добавочном растворе SSP+ $6{,}0x10^{11}$ объемом 390 мл и $4{,}0x10^{11}$ объемом 240 мл.

Результаты и обсуждение. В исследование включено 100 доноров крови, 86 мужчин и 14 женщин, возраст — от 18 до 62 лет, медиана — 28 лет. Количество тромбоцитов в сыворотке крови до донации было в пределах (200–400)$x10^9$/л, медиана — 269$x10^9$/л. Медиана количества тромбоцитов в КТ составила 1224 $x10^{11}$/л. IPF у доноров до донации составила 1,7–29,3%, медиана — 10,1%, в КТ — 0,5–143,3%, медиана — 29,1%. В ходе анализа была выявлена прямая зависимость между уровнем IPF в сыворотке крови донора и в КТ: при IPF >10,1% отмечено более высокое значение IPF в КТ — 29,1%, при IPF <10,1% — 12,6%, p<0,05. На примере пилотной группы пациентов детского и взрослого возраста (n=10) со злокачественными заболеваниями системы крови с тромбоцитопенией IV степени в результате постцитостатической депрессии кроветворения определен лучший скорректированный и абсолютный прирост тромбоцитов после трансфузии КТ с IPF более 10,1%. Согласно предварительным данным для повышения качества КТ и соответственно эффективности трансфузии целесообразно заготавливать КТ от доноров, IPF которых >10,1% на момент донации.

Заключение. IPF в сыворотке крови донора коррелирует с количеством IPF в КТ. У когорты пациентов, включенных в исследование, выявлен больший скорректированный и абсолютный прирост тромбоцитов в зависимости от более высокого значения IPF в КТ. Подтверждение полученных данных требует дальнейших исследований.

Шатилова А. А., Гиршова Л. Л., Матвиенко Ю. Д., Будаева И. Г., Моторин Д. В., Заммоева Д. Б., Бадаев Р. Ш., Миролюбова Ю. В., Петухов А. В., Рыжкова Д. В., Богданов К. В., Никулина Т. С., Иванов В. В., Осипов Ю. С., Грозов Р. В., Алексеева Ю. А., Зарицкий А. Ю.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ХИМИОТЕРАПИИ И РОЛЬ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОИДНОЙ САРКОМОЙ И ЭКСТРАМЕДУЛЛЯРНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Введение. В процессе ведения больных с миелоидной саркомой (МС) и экстрамедуллярным поражением при остром миелобластном лейкозе (ЭМП-ОМЛ) нередко возникает проблема выбора оптимального варианта терапии в случае недостижения полной редукции экстрамедуллярной опухоли при наличии костномозгового ответа (КМО). Актуальными остаются вопросы о роли лучевой терапии (ЛТ) и аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТКМ) в лечении данной категории пациентов.

Цель работы. Оценить эффективность включения в программу терапии пациентов с МС/ЭМП-ОМЛ высоких доз цитозара (ВДЦ), ЛТ и алло-ТКМ.

Материалы и методы. В исследование включено 13 мужчин и 13 женщин с верифицированным диагнозом МС/ЭМП-ОМЛ, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» с 2009 по 2021 г. Использовались режимы полихимиотерапии (ПХТ) стандартной («7+3»), высокой («HiDAC», «FLAG±Ida») и низкой интенсивности с или без ЛТ и алло-ТКМ. Статистическая обработка данных проводилась с использованием критерия хи-квадрат, анализа выживаемости Каплана–Майера и Ландмарка.

Результаты и обсуждение. В дебюте заболевания ЭМП выявлено у 88% (23/26), в рецидиве — у 12% (3/26), изолированная МС верифицирована в 15% (4/26) случаев. Наиболее распространенным было вовлечение лимфатических узлов («bulky-disease» — 21%), мягких тканей (19%) и мышц (9%), при этом 56% (14/26) пациентов имели мультиорганное поражение. К благоприятной цитогенетической (ЦГ) группе риска (ELN-2017) отнесено 15% (4/26), к промежуточной — 27% (7/26), к неблагоприятной — 58% (15/26) пациентов. Частота достижения полного экстрамедуллярного ответа (ЭМО) не отличалась между группой с благоприятными ЦГ-аберрациями и группой пациентов промежуточного или неблагоприятного ЦГ-риска (75% vs. 68%, p>0,05), в отличие от частоты достижения КМО (100% vs. 44%, p=0,044). В группе ЭМП-ОМЛ полная ремиссия (ПР) верифицирована у 66% (14/21), среди них в 71% (10/14) достижение ПР наблюдалось после 2 и более курсов ПХТ, преимущественно в связи с персистенцией ЭМП (диагр. 1, 2). Использование схем ПХТ высокой интенсивности достоверно увеличивало частоту достижения полного ЭМО в группе пациентов, не достигших ПР после 1-го индукционного курса (85% vs. 0%, p=0,002), а также снижало вероятность развития раннего (12 мес.) рецидива (РР) (38% vs. 100%, p=0,019). Включение таргетных агентов (Венетоклакс, Гемтузумаб озогамицин) позволило достичь полного ЭМО перед алло-ТКМ у 3 пациентов. Добавление ЛТ не влияло на вероятность развития РР (p>0,05). Алло-ТКМ проведена у 65% (17/26) пациентов. Выполнение алло-ТКМ в 1ПР достоверно снижало риск развития РР (12,5% vs. 80%, p=0,015). Пациенты после алло-ТКМ, выполненной в 1ПР, имели преимущества в общей выживаемости (ОВ) по сравнению с группой без алло-ТКМ (p=0,043), а также в ОВ (p=0,013) и безрецидивной выживаемости (БРВ) (p=0,0021) по сравнению с пациентами, прошедшими этап алло-ТКМ во 2-й и последующих ПР (рис. 1, 2).

Заключение. Благоприятные ЦГ-аберрации не увеличивают частоту достижения ЭМО. Включение ВДЦ позволяет достичь полного ЭМО после неудачи стандартной индукционной ПХТ и снижает вероятность развития РР. Алло-ТКМ, выполненная в 1ПР, улучшает показатели ОВ, БРВ и снижает риск развития РР.

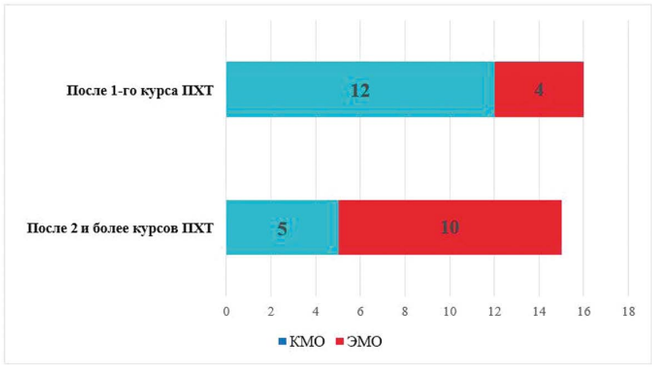


Диаграмма 1. Достижение костномозгового ответа (КМО) и экстрамедуллярного ответа (ЭМО) среди пациентов с ОМЛ и сопутствующим ЭМП

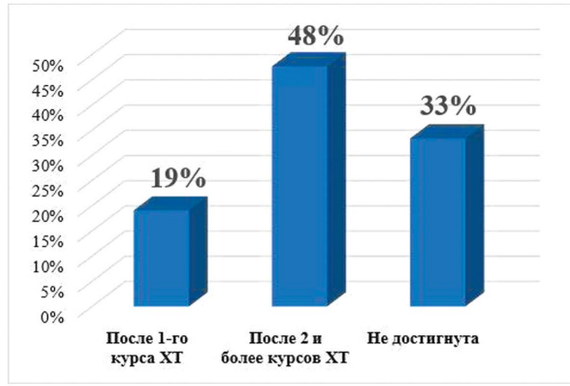


Диаграмма 2. Достижение ПР среди пациентов с МС и ЭМП-ОМЛ

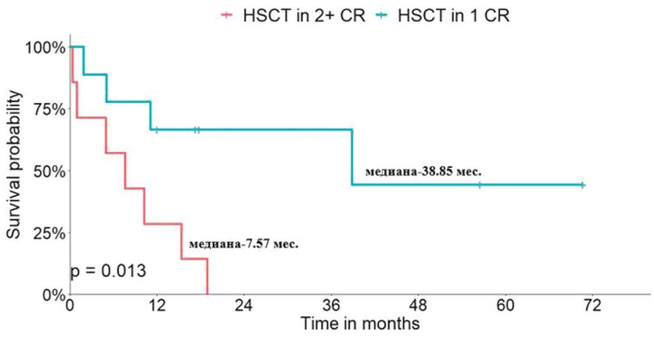


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с МС/ЭМП-ОМЛ, прошедших этап алло-ТКМ

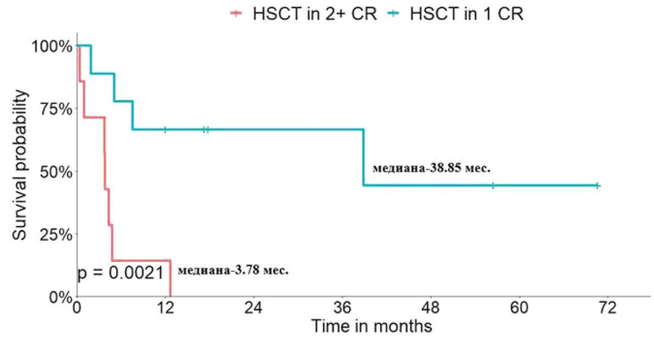


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость пациентов с МС/ЭМП-ОМЛ, прошедших этап алло-ТКМ

Шихбабаева Д. И.[1], Виноградова О. Ю.[1,2,3], Панкрашкина М. М.[1], Черников М. В.[4], Кочкарева Ю. Б.[1], Кобзев Ю. Н.[1], Новицкая Н. В.[1], Аршанская Е. Г.[1], Муха Л. А.[1], Иванова В. Л.[1], Птушкин В. В.[1,2,3]

ДОЛГОСРОЧНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗ 2-ГО ПОКОЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ

[1]Московский городской гематологический центр ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», [2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, [3]ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра гематологии, онкологии и лучевой терапии, [4]Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы

Введение. Применение ингибиторов тирозинкиназ 2-го поколения (ИТК-2) в лечении резистентного течения хронического миелолейкоза (ХМЛ) требует долгосрочного наблюдения и оценки длительности сохранения ответа. В Московском городском гематологическом центре Боткинской больницы накопился существенный опыт их использования.

Цель работы. Оценка достижения и сохранения разного уровня ответа при применении ИТК-2 у пациентов с ХМЛ в хронической фазе (ХФ) во 2-й, 3-й и последующих линиях терапии (ЛТ) в городе Москве.

Материалы и методы. В анализ включено 707 пациентов с ХМЛ в ХФ, получавших терапию ИТК-2 (дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб) во 2-й (n=479) и 3–4-й (n=228) ЛТ. Характеристика пациентов представлена в таблице. Оценивалось достижение гематологического (ПГО), цитогенетического (ПЦО), большого (МО 3,0log) и глубокого (МО 4,5log) молекулярного ответа, общей выживаемости (ОВ).

Результаты и обсуждение. В группе пациентов, получавших дазатиниб в качестве 2-й ЛТ, удалось достигнуть долгосрочного ответа: ПГО — 58 (34%), ПЦО — 51 (29%), МО 3,0log — 44 (25%), МО 4,5log — 30 (17%) соответственно. 10-летняя общая выживаемость в данной группе составила 91%. В группе применения дазатиниба в качестве 3–4-й ЛТ удалось достигнуть и сохранить ответ: ПГО — 28 (33%); ПЦО — 27 (32%); МО 3,0log — 22 (26%), МО 4,5log — 17 (20%) соответственно; 10-летняя общая выживаемость составила 90% (рис. 1). В группе пациентов, получавших нилотиниб в качестве 2-й ЛТ, был достигнут и сохранен ответ: ПГО — 112 (47%); ПЦО — 104 (43%); МО 3,0log — 97 (40%), МО 4,5log — 73 (30%) соответственно. 10-летняя общая выживаемость



Рис. 1. Показатели частоты достижения, сохранения ответа и общей выживаемости в ХФ ХМЛ при терапии Дазатинибом

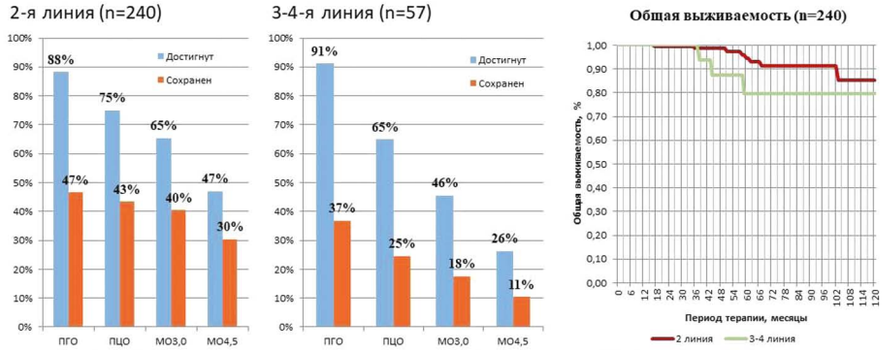


Рис. 2. Показатели частоты достижения, сохранения ответа и общей выживаемости в ХФ ХМЛ при терапии Нилотинибом

в данной группе составила 85%. В группе применения нилотиниба в качестве 3–4-й ЛТ частота достигнутых и сохраненных ответов составила: ПГО — 52 (91%) и 21 (37%); ПЦО — 37 (65%) и 14 (25%); МО 3,0log — 10 (18%); МО 4,5log — 6 (11%) соответственно; 10-летняя общая выживаемость составила 80% (рис. 2). В связи с отсутствием долгосрочных результатов из-за более позднего начала применения бозутиниба во 2-й линии терапии представлены только 4-летние данные пациентов, получавших бозутиниб в качестве 3–4-й ЛТ. Частота достигнутых и сохраненных ответов составила: ПГО — 48 (56%); ПЦО — 38 (44%); МО 3,0log — 29 (34%); МО 4,5log — 12 (14%) соответственно. 4-летняя общая выживаемость в данной группе составила 84% (рис. 3).

Заключение. Возможность своевременного применения ИТК-2 в качестве 2, 3, 4-й линии терапии позволяет достигнуть высокого стабильного ответа на терапию и улучшения показателей общей выживаемости пациентов в ХФ ХМЛ.

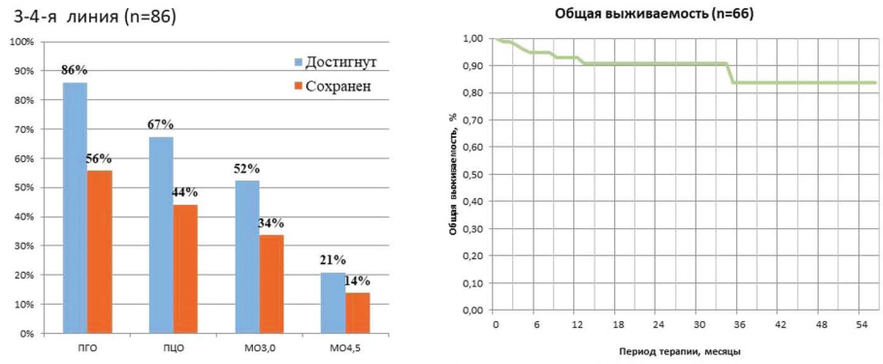


Рис. 3. Показатели частоты достижения, сохранения ответа и общей выживаемости в ХФ ХМЛ при терапии Бозутинибом

Таблица. Характеристика пациентов

	Дазатиниб		Нилотиниб		Бозутиниб
	2-я линия (n=173)	3–4-я линия (n=85)	2-я линия (n=240)	3–4-я линии (n=57)	3–4-я линии (n=86)
Мужчины / Женщины, n (%)	80 (46%) / 93 (54%)	34 (40%) /51(60%)	102 (43%) /138 (57%)	23 (40%) /34 (60%)	42 (49%) / 44 (51%)
Возраст установления диагноза, лет	51 (15-82)	48 (18-81)	45 (11-80)	54 (15-82)	50 (16-82)
Возраст начала терапии, лет	53 (17-83)	57 (20-83)	50 (16-85)	62 (23-82)	61 (28-85)
Стаж заболевания до начала терапии, мес.	18 (1-240)	59 (2-289)	24 (1-241)	71 (4-278)	78 (7-289)
Длительность терапии, мес.	28 (1-173)	59 (2-289)	36 (1-182)	16 (1-151)	13 (1-56)

Шуплецова И. А., Ковригина А. М., Дорохина Е. И., Моисеева Т. Н.

ПОДХОДЫ К ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ИНТЕРПРЕТАЦИИ THRLBCL-ПОДОБНОЙ ИММУНОГИСТОАРХИТЕКТОНИКИ ОПУХОЛЕВОГО СУБСТРАТА В ТРЕПАНОБИОПТАТАХ КОСТНОГО МОЗГА – THRLBCL-ПОДОБНЫЕ УЧАСТКИ ПРИ НЛХЛП ИЛИ *DE NOVO* THRLBCL?

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Согласно классификации WHO-2017 критериями дифференциальной диагностики *de novo* диффузной В-крупноклеточной лимфомы, богатой Т-клетками и/или гистиоцитами (THRLBCL), и THRLBCL-подобных участков при нодулярной лимфоме Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) является обнаружение LP-клеток в ассоциации с В-клеточной нодулеподобной структурой и отсутствие НЛХЛП в анамнезе. По нашим данным, поражение костного мозга при НЛХЛП характерно для неклассических вариантов НЛХЛП, особенно с преобладанием THRLBCL-подобных участков. Специфика опухолевого роста НЛХЛП в экстранодальных очагах такова, что нодулярные структуры присутствуют крайне редко, что обусловливает сложности дифференциальной диагностики с *de novo* THRLBCL. По нашему опыту, программы химиотерапии, применяемые для лечения *de novo* THRLBCL, неэффективны для распространенных стадий НЛХЛП с преобладанием THRLBCL-подобных участков.

Цель работы. Изучить возможность проведения дифференциальной диагностики НЛХЛП с THRLBCL-подобными участками и *de novo* THRLBCL по трепанобиоптатам костного мозга.

Материалы и методы. В патолого-анатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России за период с января 2010 по октябрь 2021 г. поражение костного мозга при НЛХЛП верифицировано в 24% случаев, из них с THRLBCL-подобной иммуногистоархитектоникой — у 14 больных (мужчины:женщины — 1,8:1, возрастной диапазон 27–77 лет, медиана 44 года). Проведено сопоставление объема поражения, патоморфологической картины опухолевого субстрата в костном мозге с нодальным/экстранодальным поражением (при наличии).

Результаты и обсуждение. У 4/14 больных верификация диагноза проводилась только по трепанобиоптату костного мозга (при наличии лимфаденопатии у 2/4 больных и изолированного поражения костного мозга у 2/4 больных), у 9/14 больных — по биоптату лимфоузла, у 1/14 — по биоптату печени. У 7/14 пациентов отмечалось поражение печени, у 12/14 — поражение селезенки. При морфологическом исследовании трепанобиоптатов костного мозга в 11/14 случаях отмечался диффузный характер поражения, в 3/14 — крупноочаговый. Во всех случаях при реакциях с антителами к CD20 отмечалась THRLBCL-иммуногистоархитетконика (В-клеточные нодулеподобные структуры отсутствовали). У пациентов с наличием биоптатов лимфоузлов (9/14) были обнаружены В-клеточные нодули и иммуногистоархитектоника соответствовала НЛХЛП, в 8/9 случаях — с наличием THRLBCL-подобных участков, в 1 случае — с наличием участков диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

Заключение. В связи с морфологическими особенностями опухолевого поражения костного мозга при НЛХЛП с преобладанием Т-клеточного микроокружения с диффузным ростом в целях верификации диагноза рекомендуется проводить первичную диагностику по биоптату лимфатического узла, а также направлять биопсийный материал на консультацию в референсный центр. При изолированном поражении костного мозга с THRLBCL-подобной иммуногистоархитектоникой для верификации диагноза необходимо учитывать клинико-анамнестические и инструментальные данные.

Шухов О. А.[1], Ломая Э. Г.[2], Петрова А. Н.[1], Читанава Т. В.[2], Челышева Е. Ю.[1], Немченко И. С.[1], Быкова А. В.[1], Гурьянова М. А.[1], Власова Ю. Ю.[3], Морозова Е. В.[3], Туркина А. Г.[1]

ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ АСЦИМИНИБОМ В РАМКАХ ПРОГРАММЫ РАСШИРЕННОГО ДОСТУПА (МАР) В РОССИИ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, [3]НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. В настоящее время остается актуальной проблема неудачи терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) 2-го поколения (ИТК2). Понатиниб показал высокую эффективность при лечении пациентов с неудачей терапии доступных ИТК, однако его применение

может быть ограничено из-за высокой частоты серьезных нежелательных явлений (НЯ). Асциминиб представляет собой STAMP-ингибитор (специально нацеленный на миристоиловый карман ABL), который показал эффективность и хороший профиль безопасности в исследовании фазы I у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) с неудачей к предшествующей терапии ИТК. В России асциминиб доступен по программе расширенного доступа (managed access program-MAP), одобренной Novartis.

Цель работы. Представить первые результаты терапии асциминибом в клинической практике по программе MAP в России.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов терапии 32 пациентов, получавших асциминиб не менее 6 месяцев. Набор пациентов, режим дозирования, мониторинг ответа и контроль токсичности выполнялись в соответствии с планом лечения, предусмотренным программой MAP. Произведена оценка кумулятивной частоты полного цитогенетического (ПЦО), большого (БМО) и глубокого молекулярного (МО4) ответов с применением теста Грея для сравнения результатов в подгруппах. Различия считались достоверными при p≤0,05.

Результаты и обсуждение. Исходные характеристики: мужчины: 41%; медиана (Me) возраста 54 года (26–81); Me продолжительности ХМЛ до начала терапии асциминибом 8 лет (2–24); 23 пациента находились в хронической фазе (ХФ) ХМЛ, 7 и 2 пациента имели в анамнезе фазу акселерации (ФА) и бластный криз (БК) соответственно. У 19 (59%) пациентов определяли мутации BCR-ABL, в т.ч. у 10 пациентов (31%) мутация t315i, у 7 (22%) ≥ 2 мутаций. У 8 (25%) пациентов были дополнительные хромосомные аномалии (ДХА). Двадцать один (66%) пациент получил ≥4 линий ИТК, 14 (44%) получали понатиниб. Me терапии асинибом 9 месяцев (6–26), 4 пациента (12,5%) прекратили прием асциминиба из-за резистентности, все пациенты живы. У 22 (69%) пациентов начальная доза составила 80 мг в сутки, у 10 (31%) пациентов 400 мг в сутки. Кумулятивная частота ПЦО, БМО и МО4 через 6 месяцев составила 27, 24 и 19% соответственно. Совокупная доля ПЦО, БМО и МО4 на момент анализа составляла 32% (8/25), 34% (10/29) и 17% (5/30) соответственно. Продолжительность и количество ИТК, наличие продвинутых фаз в анамнезе, наличие мутаций киназного домена BCR-ABL и ДХА не оказали значительного влияния на показатель БМО к 6-му месяцу терапии при проведении однофакторного анализа (табл. 1). Достижение уровня BCR-ABL≤1% на предыдущих ИТК (54% против 0%, p=0,0008, отношение рисков 20,9 (2,6–170)) и BCR-ABL≤10% на момент начала приема асциминиба (44% против 15%, p=0,035, отношение рисков 3,8 (1,05–13,6)) были обнаружены в качестве благоприятных прогностических факторов для достижения БМО через 6 месяцев терапии асциминибом. У 14 (44%) пациентов отмечались НЯ любой степени (табл. 2).

Заключение. Асциминиб показал многообещающие результаты терапии у пациентов с резистентным течением ХМЛ и может быть рассмотрен в качестве препарата выбора у пациентов, не имеющих альтернативных терапевтических опций.

Таблица 1

Группа		N больных (n=29)	Частота БМО к 6 мес. (%)	p
Доза асциминиба (мг в сутки)	80	20	25%	0,69
	400	9	22%	
Фаза заболевания в анамнезе	ХФ	22	18%	0,13
	ФА/БК	7	43%	
Мутации	Нет мутаций	12	17%	0,14
	Мутации без T315I	9	44%	
	T315I	8	13%	
Лучший ответ до асциминиба	менее 1%	13	54%	0,0008
	1-10%	9	0%	
	Более 10%	7	0%	
Молекулярный ответ перед началом терапии асциминибом	0,1-10%	9	44%	0,035
	Более 10%	20	15%	
Количество ИТК до начала терапии асциминибом	2-4	20	30%	0,20
	5 и более	9	11%	
Длительность заболевания до начала терапии асциминибом (Me 8 лет)	Менее 8 лет	14	21%	0,74
	Более 8 лет	15	27%	
Понатиниб в анамнезе	Есть	14	15%	0,21
	Нет	16	31%	
Хромосомные аномалии в анамнезе	Есть	8	37%	0,18
	Нет (+скрытая/вар)	21	19%	

Таблица 2

Нежелательные явления при терапии асциминибом (n=32)

Токсичность	**Все степени, n (%)**	Степень 1-2, n(%)	Степень 3-4, n(%)
Тромбоцитопения	5 (15)	1(3)	4(13)
Нейтропения	2 (6)		2(6)
Плевральный выпот	1 (3)	1(3)	
Симптоматическая эпилепсия	1 (3)		1(3)
Тремор	1(3)	1(3)	
Диарея	1(3)	1(3)	
↑ триглицеридов	1(3)	1(3)	
↑ АСТ,АЛТ	2(6)	2(6)	
Всего	14 (44)	7(22)	7(22)

Щекина А. Е., Галстян Г. М., Дроков М. Ю.

ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. У 10–57% пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) развиваются различные жизнеугрожающие осложнения, требующие перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Цель работы. Оценить краткосрочные и долгосрочные результаты лечения различных жизнеугрожающих осложнений в ОРИТ у пациентов после алло-ТГСК.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование было включено 144 пациента (медиана возраста 37 лет, 19–64), которые были госпитализированы в ОРИТ после алло-ТГСК в период с 2012 по 2021 год. 49% пациентов страдали острым миелоидным лейкозом, 26% — острым лимфобластным лейкозом, 9% — миелодиспластическим синдромом, 5% — лимфомами. На момент выполнения алло-ТГСК 71% пациентов достигли полной ремиссии заболевания. Алло-ТГСК от неродственных доноров была выполнена 90 пациентам (40% от полностью совместимых, 22% от частично совместимых) и от родственных доноров — 54 пациентам (22% от полностью совместимых, 15% от гаплоидентичных). Для оценки общей выживаемости использован метод Каплана – Мейера. Для сравнения кривых применен лог-ранк тест. Порог статистической значимости p принят равным 0,05.

Результаты и обсуждение. Основными причинами госпитализации в ОРИТ служили острая дыхательная недостаточность (ОДН), которая развилась у 34% пациентов (у 20 пациентов вследствие инфекционных осложнений, у 5 пациентов из-за реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) с поражением легких), сепсис/септический шок — у 33 пациентов (23%), нарушение сознания — 20 пациентов (19%), желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) вследствие РТПХ с поражением кишечника — у 10 пациентов (7%) (табл.). На момент поступления некоторые пациенты имели комбинацию двух и более жизнеугрожающих осложнений, а во время пребывания в ОРИТ могли развиваться новые критические синдромы. 68% пациентов потребовалась искусственная вентиляция легких (ИВЛ), 61% — вазопрессорная поддержка. После лечения жизнеугрожающих осложнений 30 пациентов (21%) были выписаны из ОРИТ. Общая 5-летняя выживаемость (ОВ) составила 20%. Парадоксально, но наибольшая ОВ наблюдалась у больных, которые были переведены в ОРИТ по причине развития сепсиса/септического шока, особенно если сепсис развивался в раннем посттрансплантационном периоде. ОВ для больных с ОДН составила всего 4% (почти все больные с РТПХ с поражением легких скончались

в ОРИТ). Наихудшая ОВ (0%) наблюдалась у критически больных пациентов, переведенных в ОРИТ по причине РТПХ с поражением кишечника и развитием ЖКК (p=0,01) (рис.).

Заключение. ОВ пациентов после алло-ТГСК, госпитализированных в ОРИТ, зависит от причины жизнеугрожающих осложнений. Наихудший прогноз имеют больные, страдающие стероид-рефрактерными формами кишечной и легочной формы РТПХ. Сепсис и септический шок, которые развиваются в раннем посттрансплантационном периоде, являются наиболее курабельными осложнениями.

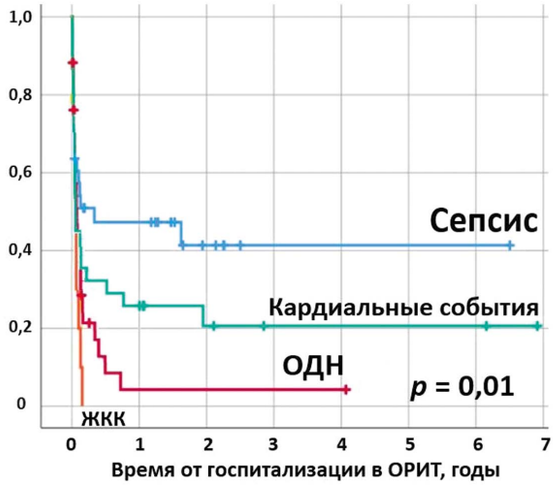


Рис. Общая выживаемость пациентов после алло-ТГСК, госпитализированных в ОРИТ

Таблица. Исходы пациентов, перенесших алло-ТГСК и госпитализированных в ОРИТ по причине различных жизнеугрожающих осложнений

Причина госпитализации в ОРИТ	Пациенты, госпитализированные в ОРИТ, n (%)	5-летняя ОВ, % (рис.)
Сепсис, всего	33(23)	41
Сепсис с органной дисфункций	9(6)	44
Септический шок	24(17)	38
ОДН, всего	34(24)	4
Пневмония инфекционного генеза	29(20)	6
РТПХ с поражением легких	5(3)	0
Нарушение сознания, всего	20(14)	14
Инфекционный генез	14(10)	9
Неинфекционный генез	6(4)	25
ЖКК по причине РТПХ с поражением кишечника	10 (7)	0
Кардиальные события, всего	16(11)	13
Аритмия	7(5)	29
Остановка сердечной деятельности	9(6)	0
Другие причины, всего	32(21)	21
Изолированное острое повреждение почек	4(3)	25
Изолированная острая печеночная недостаточность	6(4)	17
Другие	21(15)	21
Всего	144	20

Щекина А. Е.[1], Галстян Г. М.[1], Гаврилина О. А.[1], Фидарова З. Т.[1], Троицкая В. В.[1], Васильева В. А.[1], Паровичникова Е. Н.[1], Масчан М. А.[2]

СИНДРОМ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЦИТОКИНОВ И ДРУГИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ТЕРАПИИ Т-ЛИМФОЦИТАМИ С ХИМЕРНЫМ АНТИГЕННЫМ РЕЦЕПТОРОМ У ВЗРОСЛЫХ С В-КЛЕТОЧНЫМИ ЛИМФОМАМИ И ЛЕЙКОЗАМИ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Терапия Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором (CAR-T-терапия) является высокоэффективным методом лечения рефрактерных к химиотерапии В-клеточных лимфом и острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ). Однако CAR-T-терапия может сопровождаться развитием тяжелых, угрожающих жизни осложнений, среди которых наиболее серьезные — синдром выброса цитокинов (СВЦ) и с иммунными клетками ассоциированный нейротоксический синдром (ИКАНС).

Цель работы. Установить характер, частоту развития и методы лечения осложнений CAR-T-терапии у взрослых больных.

Материалы и методы. В проспективный анализ включено 9 процедур CAR-T-терапии, которые были проведены у 5 больных (3 женщины, 2 мужчины) В-клеточными лимфомами и В-ОЛЛ в возрасте от 19 до 38 лет (медиана — 29 лет). 1 больному с рецидивом В-ОЛЛ выполнено 4 процедуры CAR-T-терапии, у 1 больной с рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой — 2 процедуры. У 3 больных с экстрамедуллярными рецидивами В-ОЛЛ (у 1 больного — нейрорецидив) процедуры CAR-T-терапии выполнялась однократно. Доза и вид CAR-T-терапии определялись индивидуально. Все больные перед CAR-T-терапией получали тоцилизумаб и наблюдались в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Регистрировали сроки возникновения осложнений, виды осложнений на основании общепринятых критериев, эффективность проводимого лечения осложнений CAR-T-терапии.

Результаты и обсуждение. СВЦ развился в 4 из 9 процедур CAR-T-терапии. Частота развития тяжелого СВЦ (≥3-й степени) составила 25%. У всех больных с СВЦ была лихорадка > 39 °С. Артериальная гипотензия была в 3 из 4 случаев СВЦ. В 1 случае развился шок с полиорганной дисфункцией, для лечения которого применялась вазопрессорная терапия, экстракорпоральная сорбция цитокинов, гемодиафильтрация. Гипоксемия зарегистрирована в 2 из 4 случаев, ни в одном из них не потребовалось проведения искусственной вентиляции легких. Медиана времени развития СВЦ составила +6,5 дня (4–7-й дни) после трансфузии CAR-T-клеток, медиана продолжительности СВЦ — 4,5 дня (2–5 дней). Тоцилизумаб (8 мг/кг) применяли в 2 случаях СВЦ в виде однократных введений. В 8 из 9 случаев CAR-T-терапии наблюдалась гипофибриногенемия (медиана 1,2 г/л, разброс 0,8–1,9 г/л). В 6 из 9 случаев отмечена гипонатриемия (медиана 124 ммоль/л, разброс 122–132 ммоль/л). У 1 больного с нейролейкемией на +7 сутки развился ИКАНС 3-й степени тяжести. Цитоз ликвора составил 77 клеток/мл, при иммунофенотипировании в ликворе обнаружены CAR-T-клетки. Проводилась терапия дексаметазоном (20 мг/м^2/сут.), реверсия ИКАНС наблюдалась в течение 24 ч после начала терапии дексаметазоном. В 2 из 9 случаев развился синдром лизиса опухоли, в 1 случае развился септический шок, явившийся причиной смерти больного. Противоопухолевый ответ был достигнут в 7 из 9 случаев. Общая выживаемость на сроке 1 год после CAR-T-терапии составила 40%.

Заключение. В 55% случаев после CAR-T-терапии могут развиваться серьезные осложнения (СВЦ, ИКАНС, септический шок), требующие интенсивной дифференциальной диагностики и лечения.

Эстрина М. А., Куга П. С., Кулагина И. И., Митина С. В., Певцов Д. Э., Бабенко Е. В., Геворгян А. Г., Михайлова И. А., Пирогова О. В., Толстова С. В., Лепик Е. Е., Борзенкова Е. С., Залялов Ю. Р., Михайлова Н. Б., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.

ЗАГОТОВКА АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ МОБИЛИЗАЦИИ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

Клиника НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является одним из эффективных методов лечения пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями (болезнь Ходжкина (БХ), неходжинские лимфомы (НХЛ), множественная миелома (ММ)), злокачественными новообразованиями (нейробластома (НБ), медуллобластома (МБ), саркома Юинга (СЮ) и др.) и аутоиммунными заболеваниями (рассеянный склероз (РС)). Получение трансплантата достаточной клеточности является обязательным условием выполнения ауто-ТГСК.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность использования разных схем мобилизации гемопоэтических стволовых клеток периферической крови (ГСКПК) у пациентов для проведения последующей ауто-ТГСК.

Материалы и методы. С 1 декабря 2019 г. по 31 августа 2021 г. выполнили 397 мобилизаций у 378 пациентов. Медиана возраста — 31,4 г. (5 мес.–70 лет), распределение по полу: 176 женщин (46,6%), 202 мужчины (53,4%). Распределение по нозологиям: ММ — n=102 (27%), НХЛ — n=55 (14,6%), БХ — n=65 (17,2%), МБ — n=33 (8,7%), НБ — n=58 (15,3%), СЮ — n=14 (3,7%), РС — n=43 (11,4%), другие диагнозы — n=8 (2,1%). Для мобилизации использовали схемы: Г-КСФ (филграстим) — n=201 (50,6%), Г-КСФ+плериксафор — n=49 (12,4%), ХТ+Г-КСФ — n=145 (36,5%), ХТ+Г-КСФ+плериксафор — n=2 (0,5%). Основными факторами, влияющими на выбор схемы мобилизации, являлись: нозология, статус заболевания, соматический статус пациента. Для заготовки ГСКПК использовали аппарат SPECTRA Optia программа MNC. Оценка трансплантата: по количеству $CD34^+$ методом проточной цитофлюориометрии (не менее $2x10^6$/кг реципиента на одну ауто-ТГСК). Аферез ГСКПК проводили при $CD34^+$ в периферической крови не менее 10 кл./мкл.

Результаты и обсуждение. Выполнено 455 аферезов ГСКПК. Для 331 пациента (83,2% от всех мобилизаций) был заготовлен трансплантат на 409 ауто-ТГСК. Средняя клеточность по $CD34^+$ на одну ауто-ТГСК — 5,0±2,52 (1,47–39,0)$x10^6$/кг. 66 (16,6%) мобилизаций у 47 больных (12,4%) закончились неудачей: БХ — n=24 (36,9% от всех БХ), НХЛ — n=17 (30,9% от всех НХЛ), ММ — n=4 (3,9% от всех ММ), МБ — n=2 (6% от всех МБ) (p<0,01). У 8 больных (5,4% от тех, кто получил схему, включающую ХТ) возникли инфекционные осложнения, не позволившие заготовить ГСКПК. Была 1 (0,25%) аллергическая реакция на филграстим (смена на леноргастим). У 19 пациентов при первой неудачной мобилизации изменили схему. Заготовили ауто-ГСКПК для 10 больных (15,2% от всех неудачных мобилизаций; 52,6% от повторных: МБ — 100%, НХЛ — 42,9%, ММ — 100%, ЛХ — 15,2%), у 2 из них трансплантат-субоптимальной клеточности, дополнительно заготовили костный мозг. Для 2 пациентов с НБ без смены схемы мобилизации получили трансплантат методом миелоэксфузии. Во время афереза у 8 (2,4%) больных — цитратная интоксикация, у 12 (3,6%) — дисэлектролитемия.

Заключение. Заготовка ауто-ГСКПК с использованием существующих схем мобилизации является эффективной (83,2%) и безопасной (5,4% осложнений на режиме мобилизации и у 6% пациентов во время афереза ГСКПК). Смена схемы мобилизации позволяет улучшить результаты по заготовке трансплантата для ауто-ТГСК (15,2%). Костный мозг остается резервным источником ГСК для получения аутотрансплантата при неудачной мобилизации ГСКПК.

Яковлева Е. В., Демидова Е. Ю., Саломашкина В. В., Селиванова Д. С., Сурин В. Л., Горгидзе Л. А., Зозуля Н. И.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОГО ДЕФИЦИТА ФАКТОРА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ XII

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Наследственный дефицит фактора свертывания крови XII (FXII) относят к протромботическим состояниям, с которыми связывают развитие тромбозов, а не кровотечений. Является ли кровоточивость клиническим проявлением этого заболевания — вопрос малоосвещенный.

Цель работы. Проанализировать клинические данные больных с наследственным дефицитом фактора свертывания крови XII.

Материалы и методы. Группу исследования составили 33 пациента, у которых выявлено снижение активности FXII в плазме крови. В большинстве случаев поводом обращения к гематологу послужило обнаружение удлинения АЧТВ в коагулограмме во время предоперационного обследования или наблюдения беременности. Врожденный характер заболевания был подтвержден генетическим исследованием: обнаружением мутации в гене FXII. Однако в дальнейшем 4 пациента были исключены из исследования в связи с сочетанным дефицитом факторов свертывания крови (FXII + FVIII; FXII+FI; FXII+FVII; FXII+FXI).

Результаты и обсуждение. У 10 (34%) из 29 пациентов отмечен легкий геморрагический синдром в виде экхимозов, носовых кровотечений, кровоточивости десен. У 4 (14%) из 29 пациентов состоялись послеоперационные кровотечения, у 2 (7%) пациентов — посттравматические. У 1 (3,5%) больного развилась гематурия; у 1 (3,5%) больной — внутрибрюшное кровотечение вследствие разрыва кисты яичника. Тромботические случаи констатированы у 2 (7%) пациентов: тромбоз поверхностных вен нижних конечностей и катетер-ассоциированный тромбоз. У этих пациентов клиническая картина представлена и кровотечениями, и тромбозами. У 9 (31%) больных не отмечено ни кровотечений, ни тромбозов.

Заключение. По результатам проведенного исследования клиническая картина дефицита FXII преимущественно представлена легкими спонтанными кожно-слизистыми геморрагическими проявлениями. Более редкими проявлениями являются послеоперационные и посттравматические кровотечения. Тромбозы диагностированы у 7% пациентов.

Яфошкина Т. Ю., Флоринский Д. Б., Пшонкин А. В., Федорова Д. В., Полетаев А. В., Серегина Е. А., Полохов Д. М., Воронин К. А., Жарков П. А.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ШКАЛЫ ОЦЕНКИ КРОВОТОЧИВОСТИ (PEDIATRIC BLEEDING QUESTIONNAIRE – PBQ) ПРИ ОБСЛЕДОВАНИИ ДЕТЕЙ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ПАТОЛОГИЮ СИСТЕМЫ СВЕРТЫВАНИЯ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. В 2009 году Боуман и коллеги разработали педиатрическую шкалу кровоточивости (PBQ). По данным валидационного исследования, шкала позволяет выделять группу пациентов с болезнью Виллебранда среди обратившихся с жалобами на повышенную кровоточивость, но ее роль в диагностике других патологий системы гемостаза недостаточно изучена.

Цель работы. Оценить чувствительность и специфичность педиатрической шкалы оценки кровоточивости при различных геморрагических состояниях.

Материалы и методы. В ходе исследования мы проанализировали базу данных консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 2017 по 2019 год. Из общего числа

визитов были выбраны пациенты с жалобами на повышенную кровоточивость, за исключением детей с тромбоцитопенией. Оценка проявлений геморрагического синдрома проводилась с помощью педиатрической шкалы оценки кровоточивости. Далее всем пациентам было проведено комплексное лабораторное обследование для исключения коагулопатий/тромбоцитопатий: общий анализ крови, ПВ, АЧТВ, ТВ, фибриноген, антиген и активность фактора Виллебранда; агрегация тромбоцитов с ристоцетином, коллагеном, адреналином, АДФ, тромбином, оценка функциональной активности тромбоцитов.

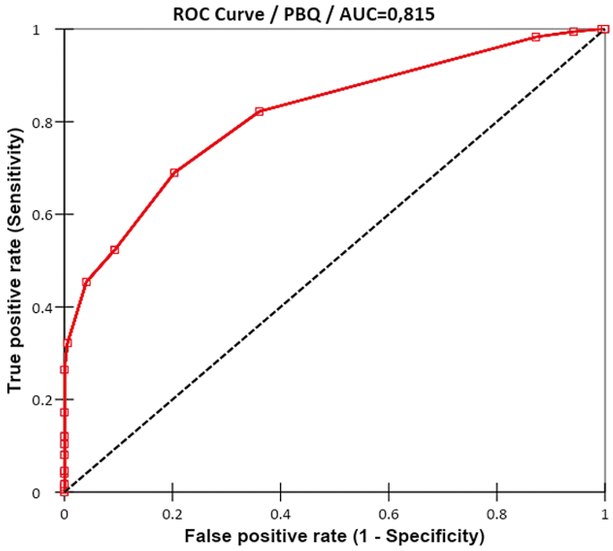


Рис. 1. Оценка пациентов по шкале PBQ. ROC-анализ

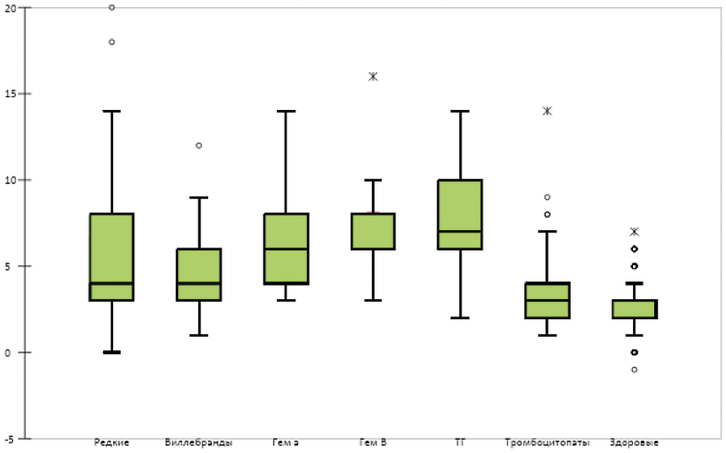


Рис. 2. Ящичковые диаграммы баллов по шкале PBQ у пациентов с разными нозологиями

Дополнительно, по показаниям, исследовали активность факторов свертывания, антиплазмина, волчаночного антикоагулянта, коллаген- и фактор VIII связывающую способность фактора Виллебранда, антиген фибриногена, агрегацию тромбоцитов в тестах смешивания, тромбоэластограмму, тест генерации тромбина; проводили мультимерный анализ фактора Виллебранда, молекулярно-генетические исследования методом NGS. Пороговым значением для патологической кровоточивости было 2 балла и более. Чувствительность и специфичность шкалы оценивалась с помощью ROC-анализа.

Результаты и обсуждение. В исследование вошло 346 человек, у 172 (49,7%) данных за коагулопатию/тромбоцитопатию не получено. В этой группе только у 21 пациента баллы по шкале PBQ были меньше 2 (что соответствует отрицательной оценке). У 174 пациентов (50,3%) были выявлены различные нарушения со стороны системы свертывания: гемофилия А/В, болезнь Виллебранда, редкие коагулопатии, включая, а-/гипо- и дисфибриногенемию; тромбастения Гланцмана и другие тромбоцитопатии. В данной группе пациентов отрицательную оценку по шкале кровоточивости получили 3 пациента. Чувствительность и специфичность метода составили 98% и 12% соответственно. Лучшее соотношение чувствительности и специфичности (69% и 79% соответственно) было достигнуто при повышении порогового балла по шкале до ≥4. Однако у 50 пациентов с подтвержденным дефектом в системе свертывания (26 человек с тромбоцитопатиями; 12 — с болезнью Виллебранда; 9 — с редкими коагулопатиями; 2 — с гемофилией; и 1 с тромбастенией Гланцмана) баллы PBQ были меньше 4.

Заключение. PBQ — это удобный инструмент для сбора и стандартизации анамнеза у пациентов с жалобами на повышенную кровоточивость, а также оценки тяжести геморрагического синдрома. Однако он не может использоваться врачом-гематологом в качестве скринингового метода для решения вопросов о необходимости углубленного обследования.

Таблица 1

Пороговый балл	Чувствительность, %	Специфичность, %
0	100	0,6
1	99	5
2	98	12
3	80	64
4	69	79

Таблица 2. Разброс баллов PBQ у пациентов с различными нозологиями

Группы по нозологиям	Межквартильный разброс	Медиана
Общая когорта		3
редкие коагулопатии	3–8	4
болезнь Виллебранда	3–6	4
гемофилия А	4–8	6
гемофилия В	6–8	8
тромбастения Гланцмана	6–10	7
тромбоцитопатии	2–4	3
здоровые пациенты	2–3	2

МАТЕРИАЛЫ ПОСТЕРНОЙ СЕССИИ VI КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ И III КОНГРЕССА ТРАНСФУЗИОЛОГОВ РОССИИ

Абрамовский С. В.[1], Чечеткин А. В.[2], Касьянов А. Д.[2], Киселева Е. А.[2], Голованова И. С.[2], Тарковская Л. Р.[2]

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ КОНЦЕНТРАТА ТРОМБОЦИТОВ НА ПРОЛОНГИРОВАННЫХ СРОКАХ ХРАНЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ПОНИЖЕННОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ

[1]ФГБУ «СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России», [2]ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»

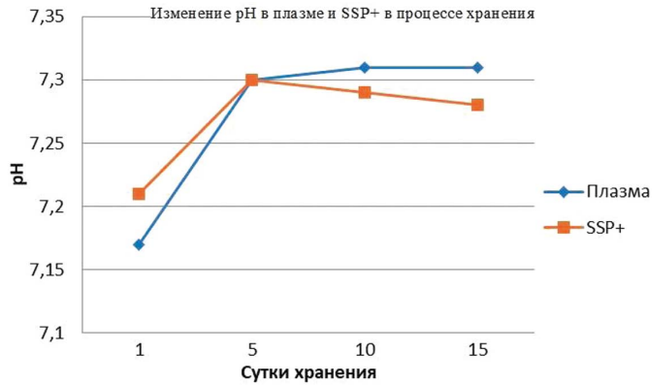
Введение. В настоящее время изучаются альтернативные способы хранения концентрата тромбоцитов (КТ), такие как криоконсервирование или хранение при 4 °С, с тем чтобы преодолеть проблемы, связанные с коротким сроком хранения, такие как возникновение инфекционных осложнений, связанное с ограниченным сроком годности при температуре хранения 22 ± 2 °С, а также необходимость использования аппаратуры, обеспечивающей постоянное помешивание.

Цель работы. Анализ показателей качества и безопасности аферезного концентрата тромбоцитов, заготовленного на плазме и добавочном растворе, на пролонгированных сроках (15 суток) хранения при температуре 4 ± 2 °С.

Материалы и методы. Образцы концентратов тромбоцитов, полученные методом афереза у активных доноров с использованием аппарата Trima Accel, хранящихся при температуре 4 °С. Исходное содержание тромбоцитов в периферической крови у доноров было не ниже 200×10^9/л. Отбор образцов осуществлялся в контейнеры-спутники в день заготовки на 5, 10 и 15-й дни хранения.

Результаты и обсуждение. Уменьшение количества кровяных пластинок в течение срока хранения наблюдалось в обеих группах. Отмечается значимое ($p < 0,05$) уменьшение количества тромбоцитов в КТ-плазме на 5-й день хранения до 69,7% от исходного с последующим постепенным снижением количества клеток на 10-й день (67,4%) и 15-й день (62,4%). В КТ-SSP+ падение числа клеток носило более равномерный характер. На 5-й день хранения клеточность составляла 95,7% от исходного, на 10-й день — 94,8%, на 15-й день — 84,3%. При оценке метаболической активности выявлено, что независимо от среды хранения (плазма или SSP+) тромбоциты сохраняли метаболическую активность при температуре 4 °С в течение всего периода наблюдения (15 суток), не выходя за пределы регламентированных значений pH. Применение плазмозамещающего раствора SSP+ в холодовых условиях хранения обеспечивает стабильность кислотно-основного состояния (КОС) в КТ, несмотря на истощение бикарбонатного буфера и интенсивную продукцию лактата. При хранении в обеих группах наблюдалось снижение агрегационных свойств тромбоцитов с индуктором АДФ, достигшее максимума к концу срока наблюдения. При исследовании агрегационных свойств КТ при холодовом хранении при использовании ристоцетина также имело место их снижение в обеих группах. При использовании плазмы в 1-й группе к концу срока наблюдения снижение до 60,9%, во 2-й группе — до 57,1%, при хранении в добавочном растворе — до 96,7% и 77,8% соответственно.

Заключение. Показатели качества и безопасности аферезного концентрата тромбоцитов, заготовленного на плазме и добавочном растворе, на пролонгированных сроках (15 суток) хранения при температуре 4 ± 2 °С схожи с изменениями, происходящими в КТ, хранящимися в температурных условиях (22 ± 2 °С) при постоянном помешивании при хранении в течение 5 суток. Холодовой режим хранения (4 ± 2 °С) позволяет сохранять клеточный состав, уровень метаболизма и функциональный потенциал тромбоцитов на достаточно высоком уровне, в то же время использование добавочного раствора SSP+ позволяет лучше сохранять метаболические и функциональные свойства кровяных пластинок по сравнению с хранением в 100%-й плазме.



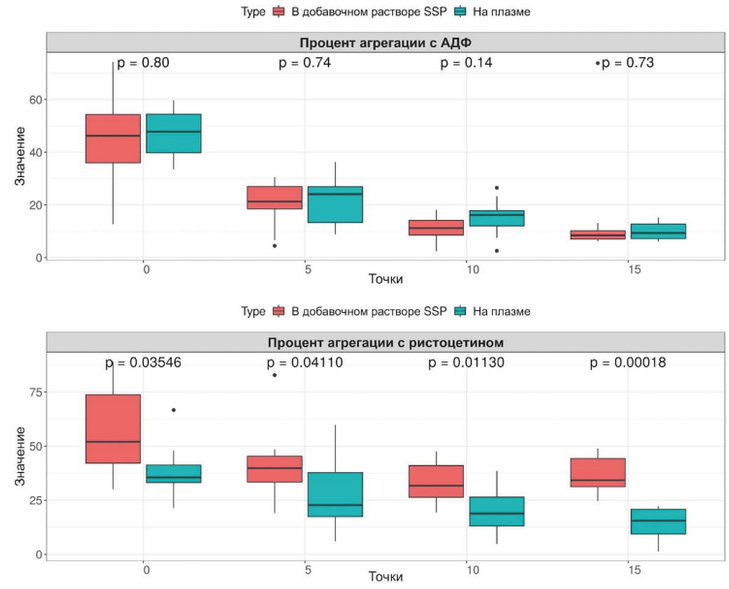


Таблица. Изменение тромбоцитарных параметров при холодовом хранении (M ± m)

Наименование показателей	Серии	Точки наблюдения, сутки			
		0	5	10	15
Количество тромбоцитов, ·10^9/л	Плазма	832,90 ± 51,22 (539–1081)	560,80 ± 96,84 (251–1207)	545,90 ± 83,04 (271–1130)	517,50 ± 45,28 (342–767)
	SSP+	832,60 ± 37,30 (688–1081)	797,20 ± 83,61 (267–1207)	789,60 ± 46,99 (499–1131)	701,70 ± 56,18 (431–1018)
Тромбокрит, %	Плазма	0,61 ± 0,03 (0,446–0,74)	0,38 ± 0,06 (0,16–0,57)	0,34 ± 0,04 (0,18–0,53)	0,39 ± 0,04 (0,24–0,56)
	SSP+	0,58 ± 0,04 (0,42–0,72)	0,58 ± 0,08 (0,20–0,88)	0,56 ± 0,05 (0,41–0,79)	0,48 ± 0,04 (0,30–0,71)
Средний объем тромбоцита, фл	Плазма	7,07 ± 0,26 (6,3–8,6)	7,08 ± 0,18 (6,5–8,3)	7,06 ± 0,14 (6,6–7,8)	7,25 ± 0,13 (6,7–7,9)
	SSP+	6,92 ± 0,24 (6,1–8,2)	7,16 ± 0,17 (6,5–8,2)	6,91 ± 0,16 (6,3–7,9)	6,93 ± 0,16 (6,3–7,8)
Ширина распределения тромбоцитов по объему, фл	Плазма	10,00 ± 0,29 (9,2–11,4)	10,03 ± 0,31 (9,2–11,9)	9,96 ± 0,21 (9,5–11,1)	10,28 ± 0,20 (9,5–11,3)
	SSP+	9,89 ± 0,33 (9,0–11,5)	10,07 ± 0,24 (9,1–11,3)	9,75 ± 10,9 (9,0–10,9)	9,79 ± 0,21 (9,0–11,0)

Алимова Г. А., Обухова Т. Н., Троицкая В. В., Шишигина Л. А., Абрамова Т. В., Ершов А. А., Судариков А. Б., Двирнык В. Н., Паровичникова Е. Н.

СЛОЖНЫЕ ТРАНСЛОКАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Транслокация t(15;17)(q24;q21) является абсолютным диагностическим маркером острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ). Классическая t(15;17) обнаруживается у ~ 90% пациентов с ОПЛ. Сложные транслокации (СТ) t(15;17;v), характеризуются вовлечением дополнительных хромосом и встречаются редко. В некоторых случаях транслокация t(15;17) может не выявляться при стандартном цитогенетическом исследовании (СЦИ), однако при этом определяется химерный транскрипт PML::RARA. Такие криптические (Crt) t могут быть представлены субмикроскопической инсерцией гена RARA в ген PML или другими сложными перестройками.

Цель работы. Представить случаи СТ по результатам СЦИ и флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) у пациентов с впервые выявленным ОПЛ.

Материалы и методы. В лаборатории кариологии НМИЦ гематологии с января 2019 по ноябрь 2021 г. были исследованы клетки костного мозга 73 пациентов с впервые выявленным ОПЛ. СЦИ проведено 66 из 73 (91%) пациентов, классическая t(15;17) выявлена в 71% (47/66), нормальный кариотип в 14% (9/66), в 10% (7/66) не было митозов. Методом FISH t(15;17) была подтверждена в 67 из 73 образцов (92%). Всего 6 пациентов с СТ и атипичным распределением сигналов в возрасте от 26 до 65 лет (медиана возраста — 46,5), 3 мужчин, 3 женщины (М:Ж 1:1) (табл.). Методом СЦИ СТ была выявлена в 5% случаев (3/66) (№ 4, 5, 6). Методом FISH атипичные транслокации были выявлены в 6% (4/67) случаев (№ 1, 2, 3, 4), из них один случай Crt (№ 1).

Результаты и обсуждение. У 3 пациентов (№ 4, 5, 6) при СЦИ выявлены СТ t(15;17;v) с участием хромосом 8, 9 и Х-хромосомы. У двух пациентов с СТ (№ 5, 6) с помощью метода FISH выявлена t(15;17) с классическим распределением сигналов. При исследовании методом FISH у 4 больных (№ 1, 2, 3, 4) выявлено атипичное распределение сигналов. У пациентки № 1 с нормальным кариотипом (ИФТ с 2 популяциями бластов) в 44% ядер отсутствовал сигнал от локуса гена RARA. С помощью зонда Break Apart RARA Probe подтверждена делеция центромерной части локуса гена RARA (транслокация с делецией локуса гена RARA/17q21). Молекулярно-генетическим исследованием было подтверждено наличие химерного транскрипта PML::RARA. В 3 случаях (№ 2, 3, 4) выявлен химерный ген PML::RARA с образованием одного слитного сигнала: пациент № 2, которому СЦИ не проводилось; пациентка № 3 с классической t(15;17) по результатам СЦИ; пациент № 4 с СТ, мутацией FLT3, ИФТ с $CD2^{+}$,$CD13^{+}$. Морфологическая картина у всех пациентов не отличалась от случаев с классической t(15;17).

Заключение. В диагностике ОПЛ цитогенетический и молекулярно-генетический анализы имеют решающее значение: быстрое подтверждение диагноза, выявление атипичных и сложных транслокаций; высокая специфичность и чувствительность ПЦР. СТ с вовлечением дополнительных хромосом t(15;17;v) встречаются редко, поэтому нет убедительных данных об их прогностическом значении. Важно выделять эти редкие случаи, используя все диагностические возможности, для дальнейшего изучения прогностического значения СТ.

Таблица. Результаты СЦИ и FISH у пациентв с ОПЛ со сложными транслокациями

№	возраст	пол	СЦИ	FISH
1	26	ж	46,XX,inv(9)(p13q21)[30]	В 44% ядер отсутвует сигнал от центромерной части локуса гена RARA/17q21 (транслокация с делецией центромерной части локуса гена RARA/17q21)
2	63	м	не делали	В 90% ядер выявлена транслокация с вовлечением локусов генов PML/15q24 и RARA/17q21 с образованием одного слитного сигнала от PML::RARA
3	39	ж	46,XX,t(15;17)(q24;q21)[5]/46,XX[15]	В 66,5% ядер выявлена транслокация с вовлечением локусов генов PML/15q24 и RARA/17q21 с образованием одного слитного сигнала от PML::RARA
4	35	м	46,XY,t(15;17;9)(q24;q21;p22)[10]/46,XY[10]	В 75% ядер выявлена транслокация с вовлечением локусов генов PML/15q24 и RARA/17q21 с образованием одного слитного сигнала от PML::RARA
5	54	м	46,XY,t(8;15;17)(q24;q24;q21),inv(9)(p13q21)[23]/46,XY[7]	В 64% ядер выявлена транслокация t(15;17)(q24;q21).
6	65	ж	46,X,der(17)t(X;17)(q?28;p?11)t(15;17)(q24;q21)[cp5]/46,XX[15]	В 96% ядер выявлена транслокация t(15;17)(q24;q21).

Андреев Н. В., Яструбинецкая О. И., Коняшина Н. И., Клаар Ю. А., Зозуля Н. И.

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ВИЛЛЕБРАНДА К ЛЕЧЕНИЮ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Кровотечения при болезни Виллебранда (БВ) редко являются жизнеугрожающими или инвалидизирующими. Отсутствие значительного снижения качества жизни приводит к снижению приверженности пациентов с БВ к терапии. Проведено исследование, направленное на выяснение удовлетворенности проводимой терапией среди пациентов с БВ.

Цель работы. Определить приверженность пациентов с БВ к терапии и удовлетворенность ее качеством.

Материалы и методы. Анкетирование пациентов с БВ во время визита к гематологу или телефонный опрос. Вопросы включали информацию о диагностике заболевания, безопасности, эффективности и удобстве заместительной терапии, взаимодействии с врачом и социальном положении пациентов (табл.).

Результаты и обсуждение. В исследовании приняло участие 77 взрослых пациентов: 32 мужчины и 45 женщин. Из них 71% опрошенных работают или учатся. Большинство первоначальных обращений к врачу было связано с кровотечением из носа/десен — 26%, гематомами — 20%, стоматологическими операциями — 13% и травмами — 11%. Чаще всего диагноз впервые был заподозрен педиатром — 47%, хирургом — 14% или гематологом — 14%, гинекологом — 9%, стоматологом — 7%. 44% пациентов посещают врача при необходимости, 25% — приходят на прием 1 раз в год, 10% — посещают гематолога 2 раза в год, а 21% нуждаются в консультациях врача ежеквартально. 17% пациентов получают специфическую заместительную терапию концентратами факторов свертывания крови в режиме профилактики. 83% пациентов получают терапию в режиме по требованию. При применении терапии по требованию у 27% респондентов кровотечение останавливается в течение 30 мин, у 44% — в течение 2 часов, у 29% — около суток. Полностью удовлетворены терапией 66% опрошенных, 8% — не удовлетворены проводимым лечением, 31% — считают способ введения препарата удобным, в то время как больше половины пациентов (51%) не считают его удобным. Основной сложностью для респондентов является внутривенный путь введения препаратов, так как 40% из них не умеют выполнять манипуляцию самостоятельно. 78% опрошенных отметили неудобство транспортировки и хранения препаратов.

Заключение. Таким образом, проведенное нами исследование свидетельствует о достаточной эффективности существующих методов лечения, при этом сохраняются сложности с введением лекарственных препаратов, что снижает приверженность пациентов к лечению.

Таблица. Опросник для пациентов с болезнью Виллебранда

1. Какой специалист заподозрил у Вас нарушение свертываемости крови
2. Что послужило поводом для обращения к врачу?
3. Как давно Вам диагностировали болезнь Виллебранда?
4. Попадали ли Вы в больницу по поводу кровотечений за последние 3 года?
5. Была ли изменена тактика лечения после госпитализаций по поводу кровотечений?
6. Какой у Вас тип болезни Виллебранда?
7. Врач диагностировал у Вас болезнь Виллебранда. Насколько изменился привычный образ жизни после этого? (отметьте по 5-балльной шкале, где 1 — совсем не изменился, 5 — кардинально изменился)
8. Как часто Вы посещаете врача-гематолога?
9. Какой тип терапии Вам порекомендовал врач?
10. Насколько Вы соблюдаете предписанную гематологом терапию? (отметьте по 5-балльной шкале, где 1 — категорически не соблюдаю, 5 — полностью соблюдаю)
11. Бывают ли у Вас кровотечения на фоне профилактического лечения?
12. Влияют ли кровотечения на качество жизни?
13. Отмечаете ли Вы нежелательные явления на фоне терапии?
14. Как Вы оцениваете эффективность терапии концентратами факторов свертывания? (отметьте по 5-балльной шкале, где 1 — неэффективна, 5 — эффективна)
15. Какие улучшения в качестве жизни Вы отмечаете на фоне лечения болезни Виллебранда за последние 2 года?
16. Если Вы применяете гемостатическую терапию по требованию, как быстро происходит остановка кровотечений после введения препарата?
17. Что кроме концентратов факторов свертывания Вы используете для остановки кровотечений?
18. Насколько удобно применять концентраты факторов свертывания? (отметьте по 5-балльной шкале, где 1 — крайне неудобно, 5 — очень удобно)
19. Что именно вызывает проблемы/неудобство введения?

Арабаджан С. М., Токарева В. В., Ужакин В. В., Карташева С. В., Касьянов Е. В., Харитонов Ю. В., Гасанов Н. П.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ (СГЯ)

ГБУ РО «Перинатальный центр», г. Ростов-на-Дону

Введение. Развитие СГЯ является наиболее грозным осложнением программ экстракорпорального оплодотворения и характеризуется повреждением эндотелия, повышением проницаемости сосудистой стенки с выходом жидкости из сосудистого русла в межтканевое пространство и развитием системных нарушений. Основные нарушения при СГЯ обусловлены выраженными нарушениями системы гемостаза, системным перераспределением жидкости в организме, синдромом избыточной сосудистой проницаемости с массивным выходом жидкости во внесосудистое пространство и развитием гиповолемии, асцита, гидроторакса и гидроперикарда. Опасность гиперкоагуляции заключается в возможности развития тромбоэмболических осложнений, а гиповолемии — в гипоперфузии и органной дисфункции с развитием полиорганной недостаточности.

Цель работы. Анализ эффективности проводимой коррекции нарушений гемостаза у пациенток с тяжелой формой гиперстимуляции яичников.

Материалы и методы. Анализ результатов интенсивной терапии 15 пациенток 25–34 лет без существенной сопутствующей патологии с тяжелой формой СГЯ, с выраженной гиперкоагуляцией, гемоконцентрацией (гематокрит более 45%), асцитом, олигурией (диурез менее 0,5 мл/кг), гипопротеинемией, гипонатриемией, гиперкалиемией, лейкоцитозом и увеличением яичников (более 10 см). Согласно клиническим рекомендациям в первые 2–3 суток терапия была направлена на коррекцию гиперкоагуляции (низкомолекулярные гепарины — НМГ) и коррекцию гиповолемии. При выявлении выраженной гипопротеинемии (уровень общего белка ниже 45 г/л и альбумина менее 25 г/л) проводилась инфузия раствора альбумина 20% (до 500 мл/сут в течение 3–5 сут), нутритивная поддержка энтеральными белковыми питательными смесями, эвакуация асцитической жидкости методом лапароцентеза трансвагинальным доступом под контролем УЗИ.

Результаты и обсуждение. Выявлены выраженные нарушения метаболизма: стойкая гиперкоагуляция (фибриноген до 6–7 г/л, РФМК до 12 мг, D-димер до 6500 нг/мл, тромбоцитоз до 354×10^9/л), гемоконцентрация (гематокрит до 51%), лейкоцитоз (до 21×10^9), гипопротеинемия (белок до 42 г/л и альбумин до 22 г/л), уменьшение диуреза (до 500–700 мл/сут). Высокие дозы НМГ не предотвращали стойких нарушений гемостаза, поэтому даже после улучшения состояния пациентов под постоянным контролем показателей гемостаза препараты назначались длительно. Улучшению состояния способствовало удаление перитонеального экссудата, сопровождающееся снижением внутрибрюшного давления и улучшением кровотока в почечных сосудах. Только с помощью постоянной коррекции (2–3 раза в течение суток) и пересмотра стратегии терапии у этих больных удалось добиться стабилизации состояния с последующим улучшением. Проводимая коррекция нарушений метаболизма и гемостаза приводила к улучшению клинического состояния пациенток.

Заключение. Тяжелые формы СГЯ характеризуются сложными и выраженными нарушениями гомеостаза, системным перераспределением жидкости в организме с развитием гиповолемии, гемоконцентрации и абдоминальной гипертензии, коррекция которых представляет определенные трудности.

Ахмедов М. И., Клясова Г. А., Кузьмина Л. А., Дроков М. Ю., Васильева В. А., Довыденко М. В., Федорова А. В., Дмитрова А. А., Попова Н. Н., Конова З. В., Михальцова Е. Д., Савченко В. Г., Паровичникова Е. Н.

ВЛИЯНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ НА РИСК РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИЙ КРОВОТОКА В ПЕРИОД НЕЙТРОПЕНИИ У РЕЦИПИЕНТОВ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Профилактика фторхинолонами (ФХ) приводит к снижению частоты инфекций кровотока (ИК) и эпизодов фебрильной нейтропении после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Негативным моментом профилактики ФХ является развитие инфекций, вызванных фторхинолон-резистентными (ФХР) штаммами.

Цель работы. Изучить этиологию ИК до приживления трансплантата у больных после алло-ТГСК при профилактике ФХ и без.

Материалы и методы. Ретроспективно было включено 284 пациента после первой алло-ТГСК в ФГБУ «НМИЦ гематологии» в период 2018–2021 гг. (табл. 1). ФХ в качестве профилактики назначали больным, не имевшим колонизацию кишечника *Enterobacterales*

с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС-Е) и ФХР *P. aeruginosa*, а также при наличии остаточных легочных инфильтратов перед началом кондиционирования (n=7) у колонизированных пациентов. При колонизации слизистой кишечника были выявлены БЛРС-Е (n=151) и ФХР *P. aeruginosa* (n=3).

Результаты и обсуждение. Было выделено четыре группы: колонизированные БЛРС-Е или ФХР *P. aeruginosa* без профилактики ФХ (Группа 1, n=147), колонизированные с ФХ (Группа 2, n=7), неколонизированные без ФХ (Группа 3, n=32), неколонизированные с ФХ (Группа 4, n=98). Пациенты в Группе 2 имели более высокий индекс коморбидности и чаще были трансплантированы вне ремиссии. ИК возникли у 85 (29,9%) из 284 пациентов, из них у 77 (90,6%) — однократно, у 8 (8,4%) — повторно. Медиана времени возникновения первого эпизода ИК составила 9 дней (0–61 день после алло-ТГСК). Всего было выделено 113 микроорганизмов, из них 59 (52,2%) — грамотрицательных бактерий, 54 (47,8%) — грамположительных (табл. 2). Отмечалось преобладание (p=0,003) грамотрицательных бактерий в Группе 1 (63,8%) и Группе 2 (85,7%) по сравнению с Группой 3 (30,0%) и Группой 4 (30,3%). Вероятность развития ИК в Группе 2 составила 85,7% и была выше по сравнению с Группой 1 (29,3%), Группой 3 (27,5%) и Группой 4 (28,1%; p<0,0001; попарно Группа 3 и 4 p=0,894). Вероятность развития грамотрицательной ИК была выше в Группе 2 и составила 71,4% по сравнению с Группой 1 (10,8%), Группой 3 (15,6%) и Группой 4 (4,1,1%; p<0,0001; попарно Группы 3 и 4 p=0,028). Вероятность развития грамположительной ИК статистически не различалась и составила 12,2% (Группа 1), 0% (Группа 2), 9,4% (Группа 3), 19,4% (Группа 4; p=0,452; попарно Группы 3 и 4 p=0,256). Вероятность развития ИК, вызванной БЛРС-Е, была выше в Группе 2 (57,1%) против 6,1% (Группа 1) против 0% (Группы 3 и 4; p=0,0001). По данным многофакторного анализа, трансплантация от неродственного частично совместимого донора (ОР 2,68 95%ДИ: 1,41–5,07; p=0,003) и применение ФХ у колонизированных больных (ОР 7,43 95%ДИ: 2,97–18,59; p<0,0001) сопровождались высоким риском развития ИК.

Заключение. Применение ФХ у пациентов, колонизированных БЛРС-Е или ФХР *P.aeruginosa*, сопряжено с высоким риском развития грамотрицательных ИК (p<0,0001) и ИК, вызванных БЛРС-Е (p=0,0001). Применение профилактики у пациентов без колонизации не оказывает влияния на риск развития ИК (p=0,894), но снижает вероятность развития грамотрицательных ИК (p=0,028).

Таблица 1. Характеристика пациентов

Характеристика	Группа 1 N=147	Группа 2 N=7	Группа 3 N=32	Группа 4 N=98	p
Пол, n (%) Мужской Женский	 70 (47,6) 77 (52,4)	 3 (42,9) 4 (57,1)	 14 (43,8) 18 (56,3)	 50 (51,0) 48 (49,0)	0,881
Возраст, медиана	36 (ранг 18–65)	36 (ранг 28–49)	37 (ранг 19–64)	35 (ранг 17–64)	0,547
HCT-CI/возраст, n (%) 0 1 ≥2	 74 (50,3) 56 (38,1) 17 (11,6)	 4 (57,1) 1 (14,3) 2 (28,6)	 14 (43,8) 14 (43,8) 4 (12,5)	 53 (54,1) 43 (43,9) 2 (2,0)	<0,0001
Диагноз, n (%) ОМЛ ОЛЛ МДС Миелофиброз НХЛ Апластическая анемия ХМЛ Множественная миелома Другие	147 61 (41,5) 49 (33,3) 20 (13,6) 8 (5,4) 3 (2,0) 1 (0,7) 3 (2,0) 2 (1,4) 0	 4 (57,1) 1 (14,3) 1 (14,3) 0 1 (14,3) 0 0 0 0	 10 (31,3) 11 (34,3) 6 (18,9) 0 1 (3,1) 2 (6,3) 1 (3,1) 0 1 (3,1)	 43 (43,9) 26 (26,5) 6 (6,1) 5 (5,1) 7 (7,14) 5 (5,1) 3 (3,1) 1 (1,0) 1 (1,0)	0,013
Фаза заболевания, n (%) Ремиссия Вне ремиссии	 139 (93,2) 10 (6,8)	 3 (42,9) 4 (57,1)	 28 (87,5) 4 (12,5)	 85 (86,7) 13 (13,3)	0,013
Кондиционирование, n (%) Миелоаблативное Пониженной интенсивности	 44 (29,9) 103 (70,1)	 1 (14,3) 6 (85,7)	 8 (25,0) 24 (75,0)	 23 (23,5) 75 (76,5)	0,593
Источник трансплантата, n (%) Костный мозг Стволовые клетки крови	 31 (21,1) 116 (78,9)	 0 7 (100,0)	 2 (6,3) 30 (93,8)	 32 (32,7) 66 (67,3)	0,005
Донор, n (%) Родственный идентичный Неродственный идентичный Неродственный част. идентичный Гаплоидентичный	 45 (30,6) 35 (23,8) 26 (17,7) 41 (27,9)	 0 4 (57,1) 2 (28,6) 1 (14,3)	 7 (21,9) 4 (12,5) 2 (6,3) 19 (59,4)	 30 (30,6) 18 (18,4) 15 (15,3) 35 (35,7)	0,015
Профилактика РТПХ, n (%) АТГ ПТЦФ TCRab/CD19-деплеция АТГ+ПТЦФ Без профилактики	 37 (25,2) 52 (35,4) 28 (19,0) 20 (13,6) 10 (6,8)	 3 (42,9) 0 0 3 (42,9) 1 (14,3)	 3 (9,4) 19 (59,4) 7 (21,9) 3 (9,4) 0	 29 (29,6) 30 (30,6) 15 (15,3) 19 (19,4) 5 (5,1)	0,024
Иммуносупрессивная терапия, n (%) ЦСА+ММФ ЦСА+МТХ TCRab/CD19-деплеция (протокол) ЦСА+ММФ+МТХ Без профилактики	 70 (47,6) 13 (8,8) 28 (19,0) 32 (21,8) 4 (2,7)	 2 (28,6) 0 0 3 (42,9) 2 (28,6)	 21 (65,6) 1 (3,1) 7 (21,9) 2 (6,3) 1 (3,1)	 49 (50,0) 11 (11,2) 15 (15,3) 21 (21,4) 2 (2,0)	0,009

Таблица 2. Этиология изолятов

Микроорганизм	Группа 1 N=58	Группа 2 N=7	Группа 3 N=15	Группа 4 N=33
Грамотрицательные бактерии	37 (63,8%)	6 (85,7%)	6 (40,0%)	10 (30,3%)
E. coli, из них: *E.coli* БЛРС	12 (32,4%) 8 (66,7%)	4 (66,7%) 3 (75,0%)	3 (50,0%) 0	7 (70,0%) 0
Klebsiella spp, из них: *Klebsiella spp* БЛРС *Klebsiella spp* карбапенем-рез.	14 (37,8%) 3 (21,4%) 7 (50,0%)	2 (28,6%) 1 (16,7%) 1 (16,7%)	2 (33,3%) 0 0	0
Enterobacter spp	6 (16,2%)	0	1 (16,7%)	1 (10%)
P. aeruginosa	4 (10,8%)	0	0	2 (20%)
Moraxella catarrhalis	1 (2,7%)	0	0	0
Грамположительные бактерии	21 (36,2%)	1 (14,3%)	9 (60,0%)	23 (69,7%)
КНС	9 (42,9%)	0	3 (33,3%)	7 (30,4%)
S. aureus, из них: MRSA	7 (33,3%) 0	0	2 (22,2%) 0	5 (21,7%) 1 (20,0%)
Стрептококки группы *viridans* *Viridans streptococci*	1 (4,8%)	0	3 (33,3%) 0	9 (39,1%) 0
Enterococcus spp	2 (9,5%)	0	1 (11,1%)	2 (8,7%)
Другие грамположительные	2 (9,5%)	1 (100%)	0	0

Аюбова Б. И.[1], Бондаренко С. Н.[1], Моисеев И. С.[1], Смирнова А. Г.[1], Успенская О. С.[2], Карягина Е. В.[3], Желнова Е. И.[4], Бабенко Е. В.[1], Бархатов И. М.[1], Гиндина Т. Л.[1], Кулагин А. Д.[1]

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГЕМТУЗУМАБА ОЗОГАМИЦИНА В ТЕРАПИИ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНЫМ/РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

[1]НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, [2]Ленинградская областная клиническая больница, г. Санкт-Петербург, [3]Городская больница № 15, г. Санкт-Петербург , [4]Городская клиническая больница № 52, г. Москва

Введение. Продолжительность жизни пациентов (пц) с рефрактерным/рецидивирующим течением острого миелоидного лейкоза (р/рОМЛ) в течение трех лет не превышает 10%. Выполнение аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТГСК) в ремиссии р/рОМЛ позволяет увеличить двухлетнюю общую выживаемость до 50%. Эффективность химиотерапии (ХТ) у пациентов с первично-рефрактерным ОМЛ не превышает 30%. Использование высоких доз цитарабина и аналогов пурина позволяет улучшить результат в группе р/рОМЛ. Внедрение таргетных агентов в терапии р/рОМЛ также позволяет предположить положительный исход. Гемтузумаб озогамицин (ГО*) — конъюгированное моноклональное антитело против CD33 гликопротеина, ковалентно связанное с цитотоксическим агентом — калихеамицином.

Цель работы. Оценить эффективность высокодозных курсов химиотерапии (ВДХТ) в комбинации с ГО у взрослых пациентов с р/р ОМЛ.

Материалы и методы. В исследование включено 57 пц с медианой возраста 34 (18–74) года. 17 (30%) пц были с первично-рефрактерным ОМЛ (рефОМЛ), 31 (54%) с первым рецидивом и 9 (16%) с последующими рецидивами. Ранний рецидив имели 29/40, поздний — 11/40 пц. Распределение по группам генетического риска (2017 ELN) было следующим: благоприятная — 9 (16%), промежуточная — 26 (45%), неблагоприятная — 22 (39%). Все

пц получили ГО (3 мг/м²/сут Д1, Д4, Д7) в комбинации с ВДХТ («FLAG» — 52, «HAM» — 2, «HDAC» — 3 пациента).

Результаты и обсуждение. Общий ответ (ОО) достигнут у 72% (41/57): полная ремиссия — 26 (46%), ремиссия без восстановления — 15 (26%). На частоту ОО влияли: статус ОМЛ (рецОМЛ — 80% против рефОМЛ — 53%; ОШ 3,6 (ДИ95% 1-12), p=0,056); уровень бластов (<60% бластов — 82%, >60% бластов — 56%; ОШ 0,3 (ДИ95% 0,08–0,93), p=0,04). В последующем выполнена алло-ТГСК у 29 (51%): родственная — 5, неродственная — 12, гаплоидентичная — 12. Медиана сроков выполнения ТКМ 40 дней (15–224). Медиана наблюдения 20 мес. (ДИ95% 11,4–28,6). Двухлетняя общая выживаемость (ОВ2) составила 30% (ДИ95% 20–43), медиана 5,9 мес. (ДИ95% 3,8–5,1), безрецидивная выживаемость (БРВ2) — 28% (ДИ95% 18–41) с медианой 3,6 мес. (ДИ95% 2,3–5). Увеличение ОВ было в группе пц с ОО (39% vs 6,3%, p<0,001) и в группе с алло-ТГСК (44,8% vs 14,3%, p<0,001). Увеличение БРВ — у пц с поздним рецОМЛ (45,5% vs 17,2%, p=0,05) и у пц с последующей алло-ТГСК (37,9% vs 17,9%, p=0,002). Отмечалась статистически значимая связь бессобытийной выживаемости (БСВ) с выполнением алло-ТГСК (HR 0,26; ДИ95%: 0,1–0,7; p=0,009), поздним рецидивом (HR 0,23; ДИ95%: 0,08–0,7; p=0,01). В 100% наблюдалась нейтропения 4-й степени и тромбоцитопения 4-й степени. Геморрагические осложнения развились у 1 (1,8%) — субдуральная гематома. Сепсис — у 21 (36,8%), бактериальная пневмония — 5 (9%), инвазивный микоз легких — у 3 (5,2%). Развитие синусоидального обструктивного синдрома не зафиксировано ни у одного пц. Повышение уровня аминотрансфераз <10ВГН — 8 (14%). Ранняя летальность — 14% (8/57). Причины смерти: прогрессия — 2, инфекция — 6.

Заключение. Добавление ГО к ВДХТ продемонстрировало значимую эффективность и приемлемую токсичность, что позволяет рассматривать комбинацию ГО+ВДХТ в рамках «bridge»-терапии перед алло-ТГСК в группе р/р ОМЛ.

Бадмажапова Д. С., Габеева Н. Г., Смольянинова А. К., Королева Д. А., Татарникова С. А., Гармаш А. С., Беляева А. В., Щецова О. О., Звонков Е. Е.

УСПЕШНЫЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ДВККЛ ПО ПРОГРАММЕ «SMART START»

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. ДВККЛ — наиболее распространенная НХЛ, характеризующаяся агрессивным течением заболевания. Применение программы R-CHOP позволяет достичь лишь 50% полных ремиссий. Первичная интенсификация терапии позволяет улучшить эффективность лечения до 86%, однако ее применение ограничено у пожилых пациентов в связи с коморбидностью и высокими рисками тяжелых инфекционных осложнений. С целью улучшения эффективности лечения для пожилых пациентов ДВККЛ ABC-типа был разработан протокол «SMART START», в который интегрированы препараты ритуксимаб, леналидомид, ибрутиниб (RLI) в сочетании с CHOP/EPOCH (Westin et al. 2019).

Цель работы. Оценить эффективность программы «SMART START» у пожилых пациентов с ДВККЛ.

Материалы и методы. За период с 2019 по 2021 г. в отделении химиотерапии лимфом были пролечены две пожилые пациентки с ДВККЛ по программе «SMART START».

Результаты и обсуждение. Пациентка № 1, 78 лет. В июле 2019 года у пациентки была обнаружена генерализованная лимфаденопатия, поражение левой молочной железы, селезенки, поджелудочной железы. Пациентке была выполнена биопсия левого подмышечного лимфоузла. На основании комплексного исследования был установлен диагноз ДВККЛ, трансформация из фолликулярной лимфомы 3B цитологического типа, IV стадия по Ann Arbor, комплексный кариотип. Транслокации в генах C-MYC, BCL-2, BCL-6, мутации в гене TP53 не обнаружены. Пациентке было выполнено 2 курса по программе RLI с выраженным положительным эффектом. Далее были проведены дополнительно 4 консолидирующих курса RLI-CHOP. По данным контрольного ПЭТ/КТ-исследования, была достигнута полная ремиссия заболевания. В настоящее время срок наблюдения составляет 1,5 года. Пациентка № 2, 86 лет. В январе 2020 года у пациентки была обнаружена генерализованная лимфаденопатия, поражение мягких тканей левого плеча, левой плечевой кости, правой седалищной кости, левого надпочечника, селезенки. Отмечался выраженный болевой синдром в области левой руки за счет отека и сдавления опухолевым образованием размерами 109x83x203 мм. Пациентке была выполнена биопсия левого шейно-надключичного лимфоузла. На основании комплексного исследования был установлен диагноз ДВККЛ non-GCB типа, Double-expressor, IV стадия по Ann Arbor, транслокация BCL-6. Транслокации в генах C-MYC, BCL-2, мутации в гене TP53 не обнаружены. Учитывая болевой синдром, большую массу опухоли, пациентке была проведена терапия по программе RLI-EPOCH № 2 с целью быстрой редукции опухолевой массы с выраженным положительным эффектом. Далее проведены 2 консолидирующих курса: 3-й курс RLI-EPOC с исключением доксорубицина в связи с кардиальным осложнениями, 4-й курс RLI-COP в связи с инфекционными осложнениями. По данным контрольного ПЭТ/КТ-исследования, была достигнута полная ремиссия заболевания. В настоящее время срок наблюдения составляет 6 месяцев.

Заключение. Программа терапии «SMART START» продемонстрировала высокую эффективность и может являться рациональным выбором для пожилых больных ДВККЛ ABC-типа.

Бейнарович А. В., Лепик К. В., Михайлова Н. Б., Борзенкова Е. С., Кондакова Е. В., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.

ИСХОДЫ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ/РЕФРАКТЕРНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. В настоящее время лифмома Ходжкина является одним из наиболее курабельных злокачественных заболеваний системы крови. Однако результаты лечения пациентов, резистентных к терапии первой линии или с рецидивами заболевания, часто остаются неудовлетворительными. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остается единственным методом с доказанным потенциалом излечения. Однако оптимальная трансплантационная стратегия у пациентов с ЛХ до настоящего времени не разработана.

Цель работы. Цель исследования — выявление факторов, влияющих на результаты алло-ТГСК у пациентов с рецидивирующим/рефрактерным течением лимфомы Ходжкина (р/р ЛХ).

Материалы и методы. В ретроспективной и проспективной фазах исследования алло-ТГСК в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой была проведена у 92 пациентов с р/р ЛХ. Медиана возраста составила 30 лет (18–49). Объективный ответ, определяемый как полный ответ (ПО) или частичный ответ (ЧО) до трансплантации, был зарегистрирован у 58 (64%) пациентов и 34 (36%) пациента на момент трансплантации имели статус стабилизации заболевания (СЗ) / прогрессирования заболевания (ПЗ). Перед алло-ТГСК 39 (42%) пациентов получили брентуксимаб ведотин, 26 пациентов (29%) — ингибиторы иммунных контрольных точек, остальные пациенты (n=27, 29%) — различные варианты химиотерапии. Использовался

режим кондиционирования пониженной интенсивности, причем большинство (73%, n=63) получили режим, основанный на комбинации флударабина и бендамустина (FluBe). Режим профилактики РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфамида использовался у 70 (76%) пациентов.

Результаты и обсуждение. При медиане наблюдения в 28 месяцев (1–30) общая (ОВ) и беспрогрессивная выживаемость (БПВ) в течение 2 лет составила 74% и 52% соответственно. Кумулятивная частота рецидивов и трансплантационная летальность составили 28% и 20% соответственно. Пациенты, получившие режим кондиционирования FluBe и режим профилактики РТПХ с циклофосфамидом, а также новые препараты (брентуксимаб ведотин, ниволумаб) перед алло-ТГСК, продемонстрировали преимущество как в ОВ: 90% (группа ниволумаба) и 83% (группа брентуксимаба) против 53% (группа химиотерапии) (p=0,001), так и в БПВ: 75% и 71% против 22% (p<0,001). Мы отмечали тенденцию к увеличению частоты возникновения РТПХ у пациентов после предшествующей иммунотерапии как острой формы: 47% против 30% (p=0,18), в том числе тяжелой степени — 32% против 16% (p=0,19), так и хронической формы 50% против 23% (p=0,03), в том числе тяжелой степени: 31% против 15% (p=0,4). Однако это не привело к повышению трансплантационной летальности. Пациенты, которым трансплантация была выполнена в полном ответе, также имели лучшие результаты: ОВ в течение 2 лет составила 92% (ПО) против 67% (ЧО) и 55% (СЗ/ПЗ) (p<0,001); БПВ в течение 2 лет составила 74% (ПО) против 41% (ЧО) и 34% (СЗ/ПЗ) (p<0,001).

Заключение. Использование режимов кондиционирования со сниженной токсичностью, режимов профилактики РТПХ на основе циклофосфамида, bridge-терапии на основе брентуксимаба ведотина и ингибиторов иммунных контрольных точек ассоциированы с улучшением результатов алло-ТГСК.

Бессмертный Д. К., Новиков В. А., Троицкая В. В., Фидарова З. Т., Исинова Г. А., Семенова А. А., Паровичникова Е. Н.

РАЗВИТИЕ АПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БЕРЕМЕННОЙ ЖЕНЩИНЫ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Угнетение функции костного мозга (КМ) после перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКИ) может развиваться из-за синдрома активации макрофагов или чрезмерной Т-клеточной цитотоксичности. Избыточная активация макрофагов провоцирует развитие цитокинового шторма с активным высвобождением миелосупрессорных цитокинов (IFN-γ, IL-6 и др.). Костномозговая недостаточность в таком случае может носить обратимый характер.

Цель работы. Описание клинического случая развития апластического синдрома (АС) у беременной женщины после перенесенной НКИ.

Материалы и методы. Больная А., 29 лет. Из анамнеза известно: в ноябре 2020 года на 26-й неделе беременности была диагностирована НКИ с поражением легких (44%), протекающая без тяжелой дыхательной недостаточности. Госпитализирована в ГКБ им. Г.Г. Куватова, где проводилась терапия глюкокортикоидами. Течение заболевания осложнилось развитием псевдомембранозного колита, полисерозита (асцит, гидроторакс). Наряду с прогрессией инфекционных осложнений в гемограмме нарастала панцитопения с развитием геморрагического синдрома (кожа,слизистые, носовые, геморроидальные кровотечения) на фоне глубокой тромбоцитопении (7x10⁹/л). Подозревалась идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, проводилась терапия преднизолоном (90 мг/сут в течение 6 дней). На 32-й неделе беременности в НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова произошли преждевременные физиологические самопроизвольные роды. Родился недоношенный мальчик 1160 г, Апгар 8/9 баллов. 16 декабря 2020 г. в связи с сохраняющейся панцитопенией в первые сутки после родов пациентка переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии НМИЦ гематологии в тяжелом состоянии, обусловленном усугублением инфекционных (гастрит, дуоденит, клостридиальный колит, двусторонняя пневмония, диссеминированный кандидоз (вульвовагинит, эзофагит, парапроктит), геморрагических осложнений (состоявшееся кишечное кровотечение, кожа, слизистые, макрогематурия), отечного синдрома.

Результаты и обсуждение. В НМИЦ гематологии проводилась дифференциальная диагностика цитопенического синдрома (в гемограмме гемоглобин — 87 г/л, ретикулоциты — 0,68%, лейкоциты — 2,12x10⁹/л, NP — 1,28x10⁹/л, LYM — 0,01x10⁹/л, миелоциты — 0,02x10⁹/л, п/я — 0,23x10⁹/л, с/я — 0,9x10⁹/л, тромбоциты — 26x10⁹/л). На основании обследования (цитологическое, гистологическое исследования КМ; кариотипирование; молекулярные исследования; мутация V600E гена B-RAF) исключены гемобластоз, поражение КМ вирусами группы герпес, парвовирусом B19, данных в пользу системного коллагеноза и пароксизмальной ночной гемоглобинурии не получено. Установлен диагноз АС. Планировалось проведение иммуносупрессивной терапии, однако после купирования инфекционных осложнений отмечено спонтанное восстановление показателей гемограммы (рис.). 28 декабря 2020 г. выполнено повторное исследование КМ: выявлена регенерация КМ. Пациентка выписана после купирования инфекционных осложнений и восстановления показателей гемограмма (гемоглобин — 98 г/л, лейкоциты — 3,87x10⁹/л, тромбоциты — 339x10⁹/л).

Заключение. НКИ, осложнившаяся бактериальными инфекциями во время беременности, может явиться причиной развития АС. После родоразрешения, купирования бактериальных инфекций и НКИ как основного предполагаемого этиологического фактора отмечено восстановление показателей гемограммы.

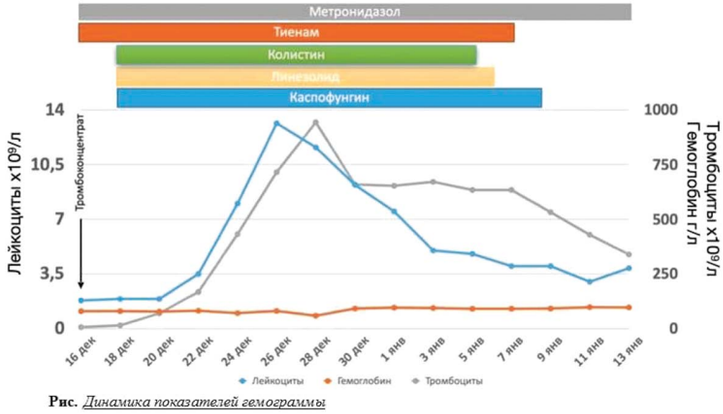


Рис. *Динамика показателей гемограммы*

Бидерман Б. В., Гаврилина О. А., Глинщикова О. А., Макарик Т. В., Февралева И. С., Тихомиров Д. С., Туполева Т. А., Судариков А. Б.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВАРИАНТОВ SARS-COV-2 У МЕДИЦИНСКИХ СОТРУДНИКОВ ОДНОГО ЦЕНТРА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В марте 2020 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (далее — центр) был введен особый режим работы с целью предотвращения распространения SARS-CoV-2: обязательное ношение масок, скрининг наличия симптомов ОРВИ и регулярное ПЦР-тестирование всего персонала и больных, запрет на посещения больных, отмена всех очных сборов

персонала центра. Тем не менее осенью 2020 года в центре была выявлена вспышка заболевания среди сотрудников.

Цель работы. Изучить разнообразие вариантов SARS-CoV-2, выявленных у сотрудников во время вспышки эпидемии, и их возможное влияние на клиническое течение заболевания.

Материалы и методы. В исследование включили 42 сотрудника отделений, в которых была зафиксирована вспышка с 17 сентября 2020 г. по 1 января 2021 г., что соответствовало 2-й волне COVID-19 во всем мире. ПЦР-тестирование для выявления РНК SARS-CoV-2 в образцах отделяемого носоглотки сотрудников центра проводили набором «ПЦР-РВ-2019-nCov» («НПФ Синтол», Россия). Секвенирование проб SARS-CoV-2 проводили методом NGS с использованием набора «QIAseq SARS-CoV-2 Primer Panel» (Qiagen, USA); результаты анализировали по протоколу HAVoC (DOI 10.1186/s12859-021-04294-2).

Результаты и обсуждение. Только у 4 (10%) из 42 сотрудников был получен позитивный результат ПЦР-теста при симптомах ОРВИ, у остальных — при плановом скрининге. Течение COVID-19 характеризовалось как бессимптомное у 2 (5%), легкое — у 36 (86%), средней тяжести — у 3 (7%), тяжелое — у 1 (2%), крайне тяжелое — не выявлено. На основании данных секвенирования мы выделили 5 вариантов SARS-CoV-2, обнаруженных в 2 и более образцах. Четыре из них были обнаружены каждый только в одном подразделении и не встречались за его пределами. Вариант 1 впервые был выявлен у бессимптомного носителя 29 октября 2020 г. и повторно 2 ноября 2020 г. одновременно у 8 сотрудников при плановом тестировании (всего зарегистрировано 13 случаев в одном отделении). Этот тип отличался наличием 5 миссенс-мутаций в Spike-регионе, что, возможно, было причиной его высокой контагиозности. Среди этих 13 сотрудников выявлялись: 1 (7%) с тяжелым течением инфекции, 2 (14%) — средней тяжести, 9 (69%) с легким течением (у 1 — кожная форма) и 1 (7%) — с бессимптомным. Вариант 2 был выявлен у 2 носителей, варианты 3, 4 — у 3, с интервалом в неделю. Вариант 5 был выявлен у 4 сотрудников из 2 подразделений (по 2 человека в каждом в период с 8 по 26 октября 2020 г.). У этих сотрудников течение COVID-19 характеризовалось как легкое. Также было выявлено 3 пары похожих вариантов, однако отсутствие полного сходства и большой временной интервал вызывают сомнения в их связи. Все остальные 11 нуклеотидных последовательностей SARS-CoV-2 были уникальными.

Заключение. Противоэпидемические меры, принятые в центре, показали эффективность в снижении распространения внутрибольничной инфекции. Выявленное кластерирование вариантов вируса свидетельствует о преимущественном заражении сотрудников между собой внутри подразделений. Полученные клинические данные не дают возможности выявить ассоциации определенного варианта SARS-CoV-2 с течением заболевания. Секвенирование проб SARS-CoV-2 позволило провести эпидемиологическое исследование и выявить вариант, вероятно, характеризующийся высокой контагиозностью.

Таблица 1. Аминокислотные замены в повторяющихся вариантах SARS-CoV-2, выявленных у сотрудников центра

Вариант (Число заболевших сотрудников)	Дата первого выявления	Регион генома SARS-CoV-2											
		NSP2	NSP3	NSP4	NSP6	NSP12	NSP15	NSP16	Spike	NS3	NS7b	NS8	N
1 (13)	29.10.2020				L37F	P323L			D80Y, V83F, M153T, D614G, T859I	T221A			N29H, R203K, G204R
2 (2)	17.09.2020		P874S			P323L	P262L		D614G, A1078S				R203K, G204R
3 (3)	09.11.2020	A336V, T528I				P323L		T56I	D138Y, M153T, A222V, D614G	L140F	V62L		R203K, G204R, M234I
4 (3)	22.09.2020		F106F, D1214D, A1526V	Y311H		P323L			D614G			T87I	R203K, G204R
5 (4)	08.10.2020				A46V	P323L		I281V	D614G				R203K, G204R, A211V

Бутаев Л. С., Воробьев В. И., Жеребцова В. А., Ульянова М. А., Олейник Ю. А., Субора А. Ю., Сухарева А. М., Урнова Е. С., Кисиличина Д. Г., Птушкин В. В.

КОМБИНАЦИЯ СТАНДАРТНЫХ ПЛАТИНОСОДЕРЖАЩИХ РЕЖИМОВ И ВЕНЕТОКЛАКСА В ТЕРАПИИ РЕЦИДИВОВ И РЕЗИСТЕНТНОГО ТЕЧЕНИЯ АГРЕССИВНЫХ В-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ

ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ

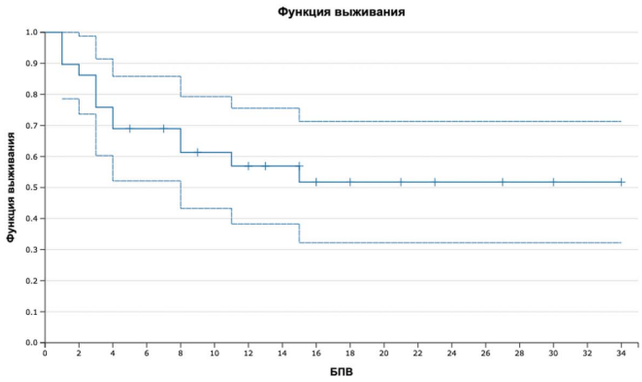
Введение. Пациенты с рецидивом и рефрактерным течением (Р/Р) агрессивных В-клеточных лимфом имеют неблагоприятный прогноз. Стандартная химиотерапия второй линии для Р/Р диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) на основе платиносодержащих курсов терапии и аутоТСКК позволяет достигнуть полной ремиссии (ПР) у 40% больных и 2-летней беспрогрессивной выживаемости (БПВ) на уровне 25% (G. van Imhoff et al., ORCHARRD study). В исследовании I фазы продемонстрирована высокая эффективность включения селективного ингибитора BCL-2 венетоклакса в схему противорецидивной терапии R-ICE с достижением ПР у 78% больных (P. Caimi et al., VICER study).

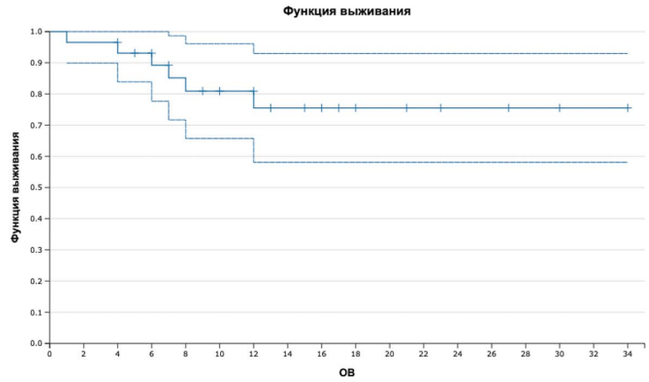
Цель работы. Оценить эффективность и безопасность добавления венетоклакса к стандартной противорецидивной терапии агрессивных В-клеточных лимфом.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты старше 18 лет, получившие одну линию терапии с резистентностью (накопление РФП по шкале Deauville 4–5 баллов после 6 курсов терапии) или рецидивом ДВККЛ и первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы (ПМВККЛ), а также пациенты с ранним рецидивом фолликулярной лимфомы (ФЛ) во время поддерживающей терапии ритуксимабом (POD 24). Проводилось 2–4 курса ПХТ по схемам R-DHAP или R-GDP (ДВККЛ/ФЛ) и R-ICE (ПМВККЛ) с добавлением венетоклакса в 1–10-й дни каждого 21-дневного цикла в дозе 400 мг в сутки. Мобилизация и сбор аутологичных стволовых кроветворных клеток (ауто-СКК) осуществлялся в момент восстановления миелопоэза после 1–3 курсов терапии. Ответ оценивался согласно критериям Lugano (ПЭТ/КТ). При уменьшении объема опухоли более чем на 90% проводилась ауто-ТСКК с режимом кондиционирования R-B(Be)EAM+Ven (венетоклакс 400 мг/сутки 1–7-й дни). Уровень экспрессии BCL2 оценен у 21/29 пациента: гиперэкспрессия выявлена в 17/21 (81%) случаях.

Результаты и обсуждение. С января 2019 по август 2021 г. включено 29 пациентов: 14 — ДВККЛ, 7 — ПМВККЛ, 8 — ФЛ, медиана возраста 49 лет (21–65), М/Ж: 18/11. Первая линия терапии: R-CHOP-подобные курсы — 25/29, mNHL-BFM-90 — 2/29, R-COP/R-B — 2 (ФЛ). ПР достигнута у 18/29 (62%) пациентов, ЧР — 1/29, стабилизация/прогрессия — 9/29, смерть после первого курса ПХТ (пневмония) — 1/29. У 20/28 пациентов (71,4%) заготовлено достаточное количество ауто-СКК (в среднем $7{,}7 \times 10^6$/кг). Неудача мобилизации — 6/28 (21,4%), отказ от сбора — 2/28 (7,1%). К декабрю 2021 г. ауто-ТСКК выполнена 10/20 (50%) пациентам. В 3/28 случаях выполнена алло-ТКМ (2 из-за неудачи мобилизации и 1 в последующих линиях терапии). 2 смерти в состоянии ПР в результате COVID-19. При медиане наблюдения 12 месяцев медианы БПВ и ОВ не достигнуты.

Заключение. Несмотря на пандемию COVID-19, была продемонстрирована потенциально высокая эффективность и безопасность включения венетоклакса в платиносодержащие схемы противорецидивной терапии. В следующем исследовании I/II фазы терапии Р/Р агрессивных В-клеточных лимфом планируются обязательная вакцинация до начала терапии, включение полатузумаба ведотина, мобилизация СКК после первого курса и, возможно, сокращение длительности приема венетоклакса до 7 дней.





Васильева А. Н., Гаврилина О. А., Бидерман Б. В., Судариков А. Б., Исинова Г. А., Котова Е. С., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.

ДЕТЕКЦИЯ ДЕЛЕЦИЙ В ГЕНЕ IKZF1 И СИГНАЛЬНОМ ПУТИ NOTCH1 У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ Т-КЛЕТОЧНЫМИ ЛИМФОБЛАСТНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

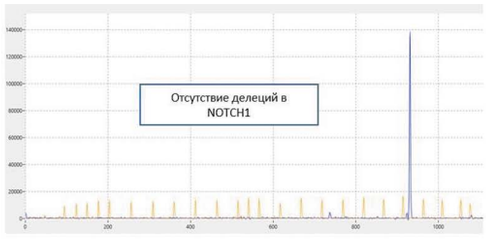
Введение. В 2017 году в классификации ВОЗ опухолей из лимфоидных предшественников были выделены две новые группы: острый лимфобластный лейкоз из ранних Т-клеточных предшественников (ETP-ОЛЛ) и BCR-ABLl-подобный острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ). ETP-ОЛЛ характеризуется уникальным иммунофенотипом, неблагоприятными молекулярными аномалиями и низкой выживаемостью. Мутация в сигнальном пути NOTCH1 является наиболее частым событием у больных с Т-ОЛЛ и ассоциирована с благоприятным прогнозом. У больных с ETP-ОЛЛ данная аномалия встречается редко. Делеция гена IKZF1, встречающаяся у больных с Т-ОЛЛ в около 10% случаев, является прогностически неблагоприятной аномалией.

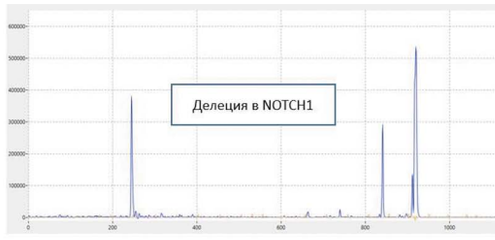
Цель работы. Оценить выживаемость больных с Т-ОЛЛ в зависимости от иммуноподварианта, а также проанализировать частоту встречаемости молекулярных аномалий в генах NOTCH1 и IKZF1 у больных с Т-ОЛЛ.

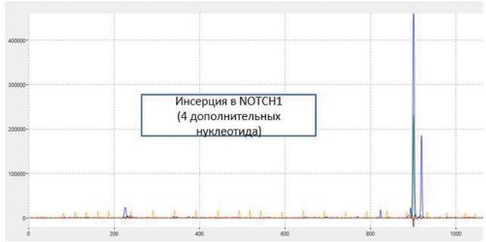
Материалы и методы. В анализ вошел 91 пациент с Т-ОЛЛ/Т-ЛБЛ, получающий терапию по протоколу ОЛЛ-2016. Иммуноподвариант определялся методом проточной цитофлуориметрии. Аномалии в генах IKZF1 и NOTCH1 исследовали методом фрагментного анализа согласно Caye A et al. и Campregher PV et al. у 25 больных.

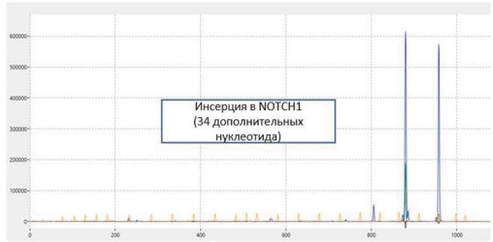
Результаты и обсуждение. С декабря 2016 по июнь 2021 г. в протокол ОЛЛ-2016 был включен 91 больной с Т-ОЛЛ (64 мужчины (70%) и 27 женщин (30%) с медианой возраста 32 года): 6 — С TIV иммуноподвариантом, 11 — с ETP-ОЛЛ, 32 — с TI/II, 42 — с TIII. 3-летняя общая выживаемость в группе ETP составила 28%, TI/II — 50%, TIII — 73%, TIV — 83%. Были проанализированы молекулярные аномалии в генах IKZF1 и NOTCH1 методом фрагментного анализа у 25 больных (1 — недифференцированный вариант, 5 — ETP-ОЛЛ, 8 — TII, 10 — TIII, 1 — TIV). Ни у одного больного делеций в гене IKZF1 выявлено не было. Аномалии в сигнальном пути NOTCH1 были выявлены у 17 (68%) больных (3 — ETP-ОЛЛ, 6 — TII, 7 — TIII, 1 — TIV). При этом у 14 из них (56%) были выявлены делеции NOTCH1, у 3 (12%) — инсерции (вставка 4, 7 и 34 нуклеотидов). 4 больных без аномалий в сигнальном пути NOTCH1 (50%) умерли вследствие резистентного течения или рецидива заболевания (1 больной скончался от COVID-19 в рецидиве заболевания со сменой линии дифференцировки на острый мегакариобластный лейкоз), 3 больных живы в ремиссии, у 1 больного развернутый рецидив. В группе больных с аномалией в сигнальном пути NOTCH1 умерло 2 больных (12%), у 1 больной с резистентным течением констатирован рецидив после аллогенной трансплантации костного мозга со сменой линии дифференцировки на острый эритробластный лейкоз, остальные 14 больных (82%) живы в ремиссии. Общая выживаемость составила 88% в группе с аномалиями NOTCH1 против 50% в группе без аномалий (p=0,037, ДИ 95%).

Заключение. Выявление генетических маркеров неблагоприятного прогноза имеет принципиальное значение для выбора тактики терапии острых лимфобластных лейкозов. ETP-ОЛЛ является неблагоприятным иммуноподвариантом Т-ОЛЛ и требует интенсификации терапии с включением трансплантации аллогенного костного мозга в первой ремиссии. Аномалии в сигнальном пути NOTCH1 являются наиболее распространенными у больных с Т-ОЛЛ и ассоциированы с более благоприятным течением заболевания.









Волчёнков С. А., Елхова С. С., Зверькова А. А., Ишматова И. В.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОМОБИЛИЗАЦИИ СРЕДНИМИ ДОЗАМИ ЦИТАРАБИНА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ДВУХ И БОЛЕЕ ЛИНИЙ ТЕРАПИИ ЛИМФОМ

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Введение. Одной из ведущих проблем перед трансплантацией аутологичных стволовых клеток является проблема мобилизации сбора стволовых клеток крови у предлеченных пациентов. Химиомобилизация с использованием цитарабина в монорежиме показала свою эффективность у пациентов с множественной миеломой, однако не получила достаточно широкого применения у пациентов с лимфомами.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность применения цитарабина 800 мг/м^2 для химиомобилизации пациентов с лимфомами после 2 и более линий противоопухолевого лечения.

Материалы и методы. В период с 2020 по 2021 г. в отделении гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова 34 пациента с лимфомой после 2 и более линий химиотерапии получили курс монотерапии цитарабином 800 мг/м^2 (Д1, Д2) с целью мобилизации CD34$^+$ в периферическую кровь. Все пациенты получали филграстим в дозе 10 мкг/кг. Основными конечными точками стали: частота неудачных мобилизаций (уровень CD34$^+$ менее 15х10^6/л), частота повторных попыток процедуры лейкоцитафереза, продолжительность мобилизации, продолжительность агранулоцитоза, частота фебрильной нейтропении.

Результаты и обсуждение. Только в 1 случае из 34 мобилизация оказалась неудачной — уровень CD34$^+$ в периферической крови составил 7х10^6/л. У 4 из 34 пациентов было предпринято 2 попытки лейкоцитафереза. Медиана количества CD34$^+$ в периферической крови перед лейкоцитаферезом составила 57х10^6/л. Медиана количества CD34$^+$ в лейкоконцентрате составила 7 млн/кг. Медиана продолжительности мобилизации составила 16 дней, с минимальным временем — 10 дней после химиотерапии, а максимальное время мобилизации составило 20 дней. Медиана продолжительности агранулоцитоза составила 6 дней, при этом частота фебрильной нейтропении составила 20% (7 случаев из 34).

Заключение. Мобилизация стволовых клеток в периферическую кровь с применением цитарабина в качестве монотерапии у пациентов с лимфомами после двух и более линий химиотерапии является эффективным и безопасным методом. С целью определения оптимальной тактики мобилизации стволовых клеток у предлеченных пациентов с лимфомами необходимо проведение дальнейшего сравнительного анализа с другими режимами химиомобилизации.

Габеева Н. Г., Татарникова С. А., Дубов В. С., Смирнова С. Ю., Бидерман Б. В., Судариков А. Б., Ковригина А. М., Модел С. В., Галстян Г. М., Троицкая В. В., Звонков Е. Е., Савченко В. Г., Паровичникова Е. Н.

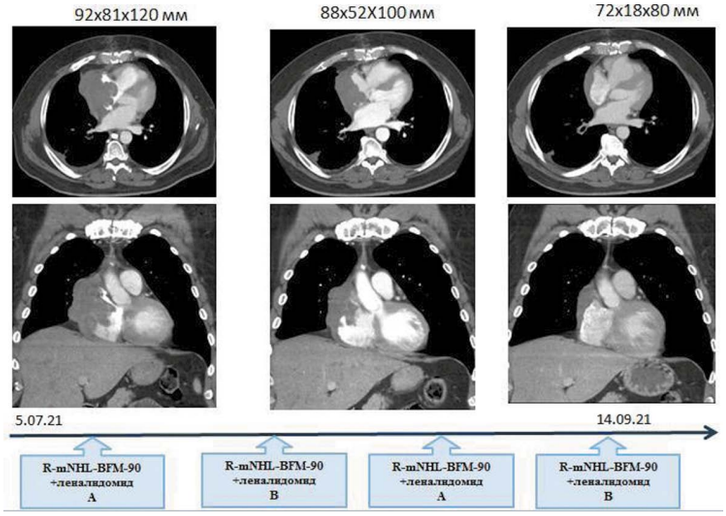
УСПЕШНАЯ ТЕРАПИЯ ПЕРВИЧНОЙ ЛИМФОМЫ СЕРДЦА (ПЛС) ПО ПРОГРАММЕ R-MNHL-BFM-90 С ЛЕНАЛИДОМИДОМ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

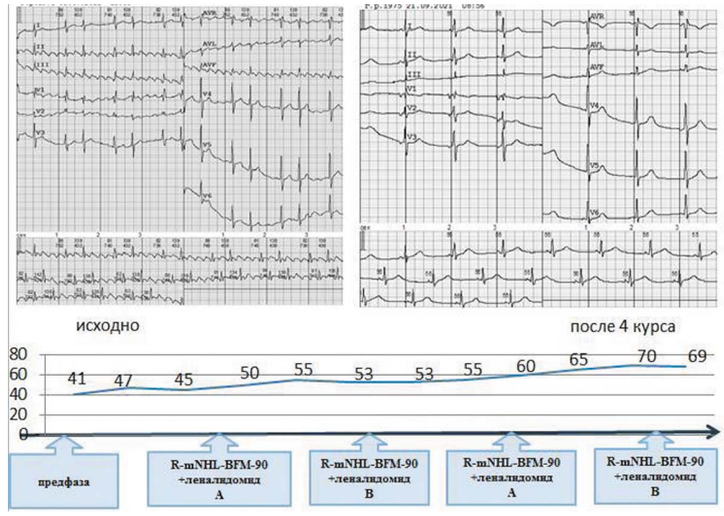
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. ПЛС — редкая экстранодальная лимфома, поражающая правые камеры сердца. В большинстве случаев диагностируется диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ). Хирургическая резекция при ПЛС неэффективна, высокотравматична и приводит к отсроченному началу ХТ. Стандарта терапии нет. Результаты применения курсов R-CHOP/CHOP-like неудовлетворительны — медиана выживаемости 7–10 мес. Рецидивы развиваются в короткие сроки от окончания ХТ; риск развития рецидива в ЦНС высок. Необходима разработка новых программ терапии с включением препаратов, проникающих через гематоэнцефалический барьер.

Цель работы. Мы представляем редкий случай успешной терапии больного с прогрессией ПЛС после радикальной резекции опухоли и протекавшей с тяжелыми нарушениями ритма сердца.

Материалы и методы. Больной, 46 лет, январь 2021 г., нарастающая одышка, эпизоды головокружения; впервые зарегистрирована фибрилляция предсердий. Терапия антиаритмиками без эффекта. По данным УЗИ и КТ, в полости правого предсердия (ПП) выявлено подвижное образование 60х40 мм с прорастанием в свободную стенку правого желудочка (ПЖ), межпредсердную перегородку, перикард, с распространением в просвет ВПВ и НПВ, пролабирующее в полость ПЖ. Данных за экстракардиальное поражение не обнаружено. Была заподозрена миксома ПП. В июне 2021 г. выполнена радикальная резекция образования. Иммуноморфологическая картина соответствовала ДВККЛ non-GCB вариант с экспрессией MUM1, Ki-67 90%. При молекулярно-генетическом исследовании выявлена мутация в гене TP53 (c783-4G>A) с низкой аллельной нагрузкой неясного значения. Через месяц больной был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. При поступлении определялось массивное образование 92х81х120 мм, которое полностью занимало полость ПП и прорастало в окружающие структуры; дополнительное флотирующее образование ПП 18х8 мм; синдром ВПВ вследствие стеноза сосудистого русла; ТЭЛА ветвей легочных артерий; трепетание предсердий с ЧСС 294 уд/мин с неправильной формой атриовентрикулярного проведения и тахисистолией

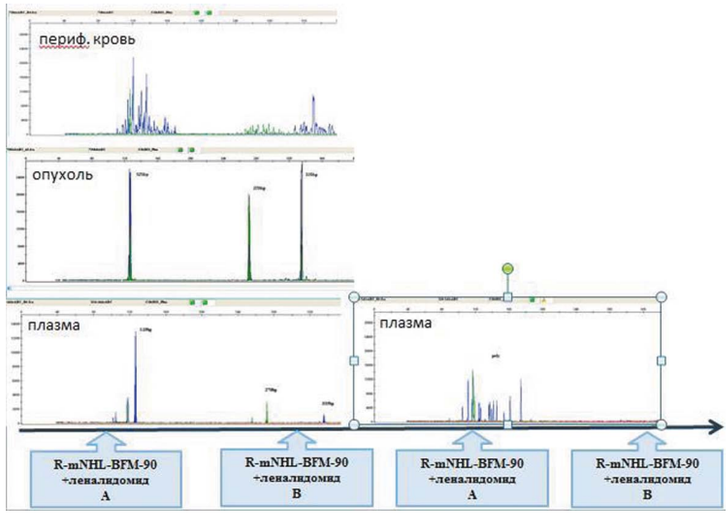




желудочков от 80 до 140 уд. в мин. В результате электрической кардиоверсии установился узловой ритм, ЧСС 42–45 уд./м.

Результаты и обсуждение. С июля по сентябрь 2021 г. проведено 4 курса по программе R-mNHL-BFM-90 с леналидомидом. В ходе терапии постепенно увеличивалась ЧСС; регистрировались переходные формы ритмовождения. После 4-го курса отмечалось восстановление синусового ритма; ЧСС 60–65 уд./мин в покое, до 90 уд./мин при физической нагрузке. Однако, по данным МРТ и ПЭТ-КТ, сохранялось образование ПП 70х15 мм, D3 балла. Исходно и на этапах терапии у больного определялась соДНК плазмы (В-клеточная клональность). Полная элиминация клонального продукта соДНК после 4-го курса позволила подтвердить достижение полной ремиссии.

Заключение. Знание топических особенностей ПЛС, локализующейся исключительно в правых отделах сердца, способствует своевременной диагностике. Для молодых больных с высоким риском развития рецидива рационально применение интенсивной терапии с включением препаратов, нацеленных на профилактику поражения ЦНС (метотрексат, леналидомид).



Габеева Н. Г.[1], Королева Д. А.[1], Татарникова С. А.[1], Смирнова С. Ю.[1], Никулина Е. Е.[1], Смольянинова А. К.[1], Беляева А. В.[1], Лапин В. А.[2], Ковригина А. М.[1], Судариков А. Б.[1], Звонков Е. Е.[1]

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ ЛИМФОМОЙ (ПМЛ) ПО ПРОТОКОЛУ ПМЛ-16 (2R-M-NHL-BFM-90/4R-EPOCH)

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница»

Введение. Современные схемы лечения больных (R-CHOP, R-DA-EPOCH, R-MACOP-B) позволяют достичь около 80% ремиссий у больных ПМЛ. Эффективность интенсивных программ терапии, таких как NHL-BFM, GMALL-ALL/NHL, значительно выше, однако сопряжена с высокой токсичностью. С целью соблюдения баланса между токсичностью и эффективностью был разработан оригинальный гибридный протокол ПМЛ-16, в основу которого заложена тактика максимальной интенсификации в индукции ремиссии по программе R-m-NHL-BFM-90 и последующей консолидации курсами R-EPOCH без эскалации доз. Эффективность терапии оценивалась методом ПЭТ-КТ. В качестве молекулярного маркера ремиссии у части больных впервые определялась свободно циркулирующая опухолевая ДНК (соДНК).

Цель работы. Оценить эффективность оригинального протокола ПМЛ-16 для лечения ПМЛ. Определить возможность применения соДНК для определения минимальной остаточной болезни.

Материалы и методы. С апреля 2016 по август 2019 года в исследование были включены 18 больных ПМЛ; средний возраст 34 г.; М/Ж=5/13; стадия >I у 89%; экстрамедиастинальные очаги поражения у 33%; «bulky disease» у 61% больных; комплексный кариотип выявлялся у 3 из 6 (50%); экспрессия MUM1 в 87% случаев, в 45% определялась гиперэкспрессия c-MYC. Протокол ПМЛ-16 включал 6 курсов ХТ: в фазу индукции ремиссии 2 блока (А и В) по программе R-mNHL-BFM-90, в фазу консолидации — 4 курса R-EPOCH (рис. 1). Исследование ПЭТ-КТ проводилось до начала лечения, после индукции и через месяц после завершения терапии. Определение соДНК проводили при наличии опухолевых образцов, доступных для анализа клональной перестройки генов Ig.

Результаты и обсуждение. Лечение по протоколу ПМЛ-16 закончено у всех 18 больных. Программа полностью выполнена у 13 (72%) больных; еще у 5 (28%) проведено от 3 до 5 курсов. Уменьшение количества курсов было связано с развитием гематологической токсичности 3–4-й степени и инфекционных осложнений после R-EPOCH. После фазы индукции у 43% была достигнута ПЭТ-негативность. После окончания лечения у 17 (94%) больных была достигнута ПЭТ-негативная ремиссия независимо от промежуточных результатов ПЭТ-КТ и количества курсов ХТ. Динамику соДНК плазмы на всех этапах лечения удалось оценить у 5 больных; у всех клональный продукт в первичном образце соДНК плазмы совпадал с опухолевой тканью. После индукции у 4 из 5 отмечалась элиминация соДНК; после окончания терапии — не определялась ни у одного больного. При среднем сроке наблюдения 44 мес. (32–68) все 18 (100%) больных живы в ремиссии заболевания (рис. 2).

Заключение. Протокол ПМЛ-16 показал высокую эффективность в лечении больных ПМЛ, в том числе и у тех, которым программа была выполнена не полностью. В перспективе это дает основание для деэскалации терапии (сокращении количества курсов R-EPOCH как наиболее токсичных с 4 до 2) и включения в программу леналидомида в связи с высокой частотой экспрессии MUM1.

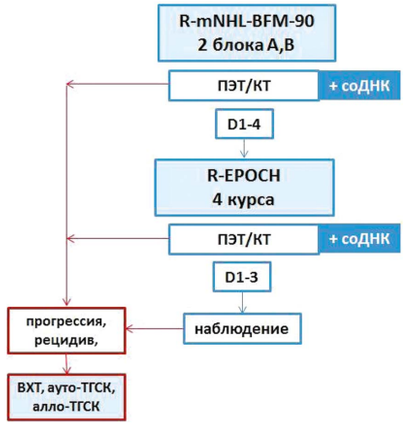


Рис. 1.

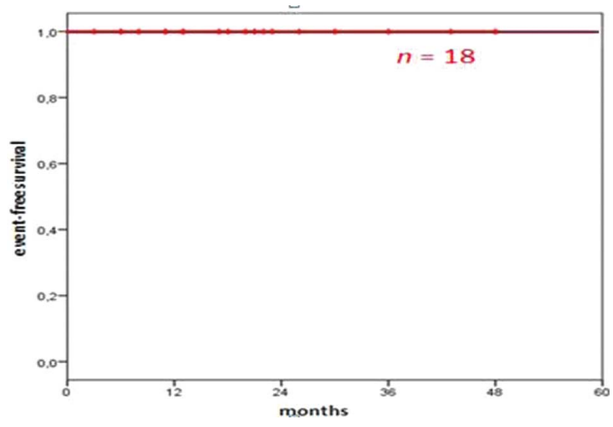


Рис. 2.

Гаврилина О. А., Ахмерзаева З. Х., Троицкая В. В., Гапонова Т. В., Васильева А. Н., Апарцева В. К., Тихомиров Д. С., Туполева Т. А., Аникин А. В., Паровичникова Е. Н.

РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ ОБСЕРВАЦИОННОГО ОТДЕЛЕНИЯ ДЛЯ БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. У больных с заболеваниями системы крови, испытывающих иммуносупрессивное воздействие вследствие проводимой терапии или обусловленное непосредственно самим заболеванием, значительно чаще новая коронавирусная инфекция протекает в тяжелой форме. Пандемия COVID-19 поставила организационную сложную задачу — переформировать работу гематологических центров и отделений таким образом, чтобы снизить вероятность заражения больных, уменьшить внутрибольничное распространение инфекции и продолжить проведение специфической терапии. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России был введен особый режим работы с целью предотвращения распространения SARS-CoV-2 в учреждении: обязательное ношение масок, скрининг на наличие симптомов ОРВИ и регулярное тестирование методом ПЦР всего персонала и больных, а также запрет на все посещения родственниками больных, отмена всех очных сборов персонала центра. Также 20 апреля 2020 г. в центре организовано обсервационное отделение (ОО).

Цель работы. Анализ организации и результатов медицинской деятельности гематологического центра во время пандемии COVID-19.

Материалы и методы. Целью создания ОО стало раннее выявление, диагностика COVID-19 у больных, поступающих в стационар, и предотвращение внутрибольничного распространения инфекции. Отделение было развернуто на 8 коек, а с октября 2020 г. — расширено до 18 коек. Всем поступающим в отделение проводили двукратное исследование ПЦР на определение РНК SARS-CoV-2, рентгенологические методы исследования органов грудной клетки с целью исключения COVID-19. Проводилась изоляция пациентов в отдельные боксы в течение 2–5 дней. И только при исключении COVID-19 пациент переводился в профильное отделение. За время нахождения пациента в ОО проводились все необходимые диагностические и лечебные мероприятия, направленные на установление и лечение как основного заболевания, так и осложнений, связанных с ним. С 20 апреля 2020 г. по 20 ноября 2021 г. было госпитализировано 3365 больных в ОО. У 98% больных на момент поступления был входящий отрицательный результат исследования на COVID-19, 67 больных были госпитализированы по витальным показаниям без результата исследования отделяемого из носоглотки. Распределение по нозологиям было следующим: 704 (21%) больных лимфомами, 542 (16%) — ММ, 470 (14%) — ОЛ, 227 (7%) — гемофилией, 60 (2%) — АА и 1362 (40%) — другие.

Результаты и обсуждение. Из 3365 больных, поступивших в ОО, 556 (15%) были госпитализированы в тяжелом состоянии, 2355 (70%) — средней степени тяжести. В 2020 году в ОО было диагностировано 28 случаев COVID-19 (медиана обнаружения 1-е сутки), за это же время в отделениях центра — 50 (34 (68%) до открытия ОО, медиана обнаружения 16-е сутки госпитализации), амбулаторно — 112. В 2021 году в ОО было диагностировано 22 случая COVID-19 (медиана 1-е сутки), за это же время в отделениях центра — 11 (медиана 15-е сутки), амбулаторно — 158. Таким образом, работа ОО позволила как минимум в 5 раз уменьшить вероятность выявления COVID-19 в отделениях центра и предотвратить массовое распространение инфекции.

Заключение. Работа ОО позволила значительно снизить вероятность внутрибольничного распространения COVID-19 и предотвратить вспышки инфекции в отделениях.

Гаськова М. В., Калинина И. И., Казакова А. Н., Солдаткина О. И., Тимофеева Н. М., Абашидзе З. А., Зеркаленкова Е. А., Ольшанская Ю. В.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С ОСТРЫМ МЕГАКАРИОБЛАСНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Острый мегакариобластный лейкоз (ОМКЛ) у детей обладает клиническими и генетическими особенностями и делится на 2 подгруппы в зависимости от наличия у пациента синдрома Дауна (ДС). У детей с ДС в основе патогенеза лежит конституциональная трисомия 21-й хромосомы и приобретенные мутации в гене GATA1. В патогенез ОМКЛ без ДС вовлечены перестройки генов KMT2A, NUP98, CBFA2T3::GLIS2, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом и трехлетней общей выживаемостью менее 40%. t(1;22)(p13;q13)/RBM15::MKL1, характерная для детей младше 1 года, имеет хороший прогноз. Мутации в гене GATA1 у пациентов без ДС обнаруживают в 10% случаев.

Цель работы. Охарактеризовать молекулярно-генетический профиль острого мегакариобластного лейкоза у детей и определить прогностическое значение различных генетических аберраций.

Материалы и методы. За период с 2013 по март 2021 года в НМИЦ ДГОИ получили диагностику 120 пациентов с ОМКЛ, из них 51 пациент с ДС. Медиана возраста 1,8 года (от 2 дней до 6,6 года), М:Д= 1:1. Пациентов без ДС — 69, медиана возраста — 3,3 года (от 1 месяца до 4,7 года), М:Д=2:1. Всем пациентам проведено стандартное кариотипирование (G-banding), FISH на известные структурные перестройки генов, таких как KMT2A, NUP98, CBFA2T3-GLIS2, t(1;22)(p13;q13), t(8;21)(q22;q22). Секвенирование по Сэнгеру и фрагментный анализ применили для обнаружения мутаций во 2-м экзоне гена GATA1.

Результаты и обсуждение. Конституциональная трисомия 21-й хромосомы (21с) была выявлена у 49 пациентов с ДС. В 37% случаев была выявлена изолированная 21с (n=19), в 18% (n=9) — в составе комплексного кариотипа, в 12% (n=6) случаев помимо 21с наблюдали также трисомию 8. Мутации в гене GATA1 были выявлены в 90% (n=46). У пациентов без ДС были выявлены CBFA2T3::GLIS2 (n=10, 15%), t(1;22)(p13;q13) (n=6, 9%), перестройки генов NUP98 (n=4, 6%) и KMT2A (n=7, 10%). Пациенты с комплексным кариотипом составили 33% (n=19) в данной группе. Соматическая трисомия 21 была выявлена в 4% случаев (n=3), нормальный кариотип — в 4%, (n=3). Мутации в гене GATA1 были обнаружены в 22% случаев (n=15). В общей группе пациентов ОМКЛ общая выживаемость (ОВ) составила 66%. При сравнении ОВ пациентов с ДС и без ДС значимых различий не было выявлено (62±8% против 70±6%, p=0,3). При анализе влияния мутаций в гене GATA1 у пациентов с ДС выявлено, что выживаемость значительно лучше у GATA1-положительных пациентов (n=46), чем у GATA1-негативных (n=5) (66±8% против 30±20%, p=0,5). Среди пациентов без ДС наиболее низкая ОВ была выявлена у пациентов с CBFA2T3::GLIS2 (37,5±20%). У пациентов с нормальным кариотипом и перестройкой NUP98 ОВ составила 50±30%. У пациентов с перестройкой KMT2A ОВ составила 53±20%, при t(1;22) — 67±20%. Наиболее высокой ОВ отличались пациенты с соматической трисомией 21 (100%) и комплексным кариотипом (85±8%, p=0,5).

Заключение. Острый мегакариобластный лейкоз у детей является генетически гетерогенной группой. Генетические изменения существенно влияют на прогноз заболевания.

Горенкова Л. Г., Кравченко С. К., Клебанова Е. Е., Ковригина А. М., Нестерова Е. С., Мангасарова Я. К., Обухова Т. Н., Сидорова Ю. В.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММ NHL-BFM-90 И CHOEP У ПЕРВИЧНЫХ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ АНАПЛАСТИЧЕСКОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ АЛК-ПОЗИТИВНОЙ ЛИМФОМОЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Анапластическая крупноклеточная АЛК-позитивная лимфома (АККЛ АЛК+) — это лимфопролиферативное заболевание «молодого» возраста; во взрослой (старше 18 лет) популяции больных частота встречаемости составляет 2–15% среди всех неходжкинских лимфом [1]. Прогноз АККЛ АЛК+ благоприятный, неудачи терапии (как правило, рецидивы) диагностируются в первые 1,5–2 года наблюдения. Наш опыт ранее показал эффективность в лечении этого заболевания у взрослых пациентов высокодозной химиотерапией (ХТ) по протоколу NHL BFM-90: 10-летние общая (ОВ) и бессобытийная (БСВ) выживаемости составляли 83% и 79% соответственно (при медиане наблюдения 83 мес.). Было показано (немецкой исследовательской группой) преимущество курса CHOEP (курс CHOP с добавлением этопозида) в сравнении с курсом CHOP в группе пациентов с АККЛ АЛК+ (3-летняя ОВ и БСВ составили 91,2 и 57,1% соответственно). По сравнению с протоколом NHL BFM-90, требующим (в связи с высокой токсичностью) специализированной реанимационной поддержки высокого уровня, курс CHOEP более приемлем и реализуем (особенно в региональных клиниках страны).

Цель работы. Сравнение эффективности протоколов NHL BFM-90 и CHOEP в лечении АККЛ АЛК+ у взрослых пациентов.

Материалы и методы. За период с июня 2014 по июнь 2021 г. в Национальном медицинском исследовательском центре гематологии (Москва) в проспективное сравнительное рандомизированное исследование было включено 29 пациентов с АККЛ АЛК+. На одной ветви (с курсом CHOEP) — 15 пациентов, на другой (с высокодозной ХТ по протоколу NHL BFM-90) — 14 (медиана возраста: 33 и 40 лет соответственно).

Результаты и обсуждение. 5-летние ОВ и БСВ для программы CHOEP составили 91% (протокол выполнен у всех 15 из 15 пациентов), для программы NHL BFM-90 — 100% (полная ремиссия достигнута у всех пациентов, вследствие токсичности программа выполнена не у всех пациентов, а у 11 из 14). 5-летние ОВ и БСВ программ CHOEP и NHL BFM-90 сопоставимы (статистически значимо не различаются).

Заключение. В лечении АККЛ АЛК+ высокодозная ХТ по программе NHL BFM-90 не имеет преимуществ (по оценкам 5-летних ОВ и БСВ) по сравнению с менее токсичной ХТ по программе CHOEP, однако для получения статистически значимых результатов требуется большая выборка больных, что в дальнейшем позволит сделать окончательные выводы о целесообразности применения высокодозных режимов в лечении АККЛ АЛК+ взрослых.

Горенкова Л. Г., Сидорова Ю. В., Рыжикова Н. В., Судариков А. Б., Кравченко С. К.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВЫЯВЛЕНИЯ КЛОНАЛЬНОЙ РЕАРАНЖИРОВКИ ГЕНОВ Т-КЛЕТОЧНОГО РЕЦЕПТОРА В КОСТНОМ МОЗГЕ У БОЛЬНЫХ ГРИБОВИДНЫМ МИКОЗОМ/СИНДРОМОМ СЕЗАРИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Грибовидный микоз составляет более 60% первичных кожных Т-клеточных лимфом. Течение болезни — прогредиентное: отмечается постепенная смена пятнистой, бляшечной и опухолевой стадий. Оценка распространения процесса крайне важна для определения прогноза и выбора терапии. Выявление Т-клеточной клональности по реарранжировкам генов гамма-цепи Т-клеточного рецептора в крови и пунктате костного мозга может выявляться на ранних стадиях. Известно, что при диагностике в периферической крови это является прогностически неблагоприятным фактором, в то время как значение наличия реаранжировки генов Т-клеточного рецептора в пунктате костного мозга до конца не изучено.

Цель работы. Оценить частоту и прогностическую значимость выявления Т-клеточной клональности по гамма-цепи Т-клеточного рецептора в костном мозге у пациентов с грибовидном микозом/синдромом Сезари.

Материалы и методы. Пациенты с диагнозом ГМ/СС, которые наблюдались с 2000 по 2015 г. в ФГБУ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Результаты и обсуждение. 45 пациентов с диагнозом ГМ/СС соответствовали критериям включения. Мужчины/женщины — 1:1. Возраст — 20–81 год. Диагноз ГМ установлен в 36 случаях (80%), СС — в 9 случаях (20%). Ранние стадии диагностированы у 13 больных (29%), поздние стадии — у 32 пациентов. Т-клеточная клональность по реарранжировкам гамма-цепи Т-клеточного рецептора выявлена в костном мозге у 15 из 45 больных (33%). 13 случаев составили пациенты с поздними стадиями заболевания, лишь в 2 случаях клональность выявлена на ранней Ib стадии. Морфологическое поражение костного мозга определялось у 5 больных, причем в 2 случаях Т-клеточная клональность не была выявлена. Медиана выживаемости пациентов с поражением костного мозга, подтвержденного морфологически, составила 3 месяца. Медиана выживаемости больных с выявленной в костном мозге Т-клеточной клональностью составила 21 месяц. Медиана выживаемости с отсутствием молекулярного поражения костного мозга — 41 месяц.

Заключение. Т-клеточная клональность по реаранжировкам гамма-цепи Т-клеточного рецептора в костном мозге у больных грибовидным микозом/синдромом Сезари определяется у трети больных преимущественно в поздних стадиях ГМ и является неблагоприятным прогностическим фактором.

Гурьянова М. А.[1], Шухов О. А.[1], Челышева Е. Ю.[1], Никифорова А. Г.[2], Горбачева С. Ю.[2], Гребенкин Д. Ю.[2], Петрова А. Н.[1], Немченко И. С.[1], Быкова А. В.[1], Цыба Н. Н.[1], Казей В. И.[2], Туркина А. Г.[1]

АНАЛИЗ КОНЦЕНТРАЦИИ ИМАТИНИБА И НИЛОТИНИБА В ПЛАЗМЕ В РАЗЛИЧНЫХ ДОЗАХ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ С ГЛУБОКИМ МОЛЕКУЛЯРНЫМ ОТВЕТОМ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]Биоаналитическая лаборатория «Экзактэ Лабс», г. Москва

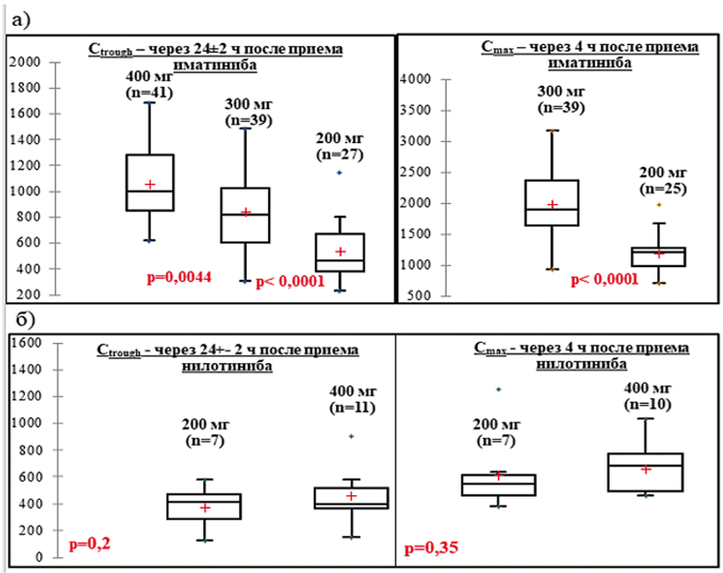
Введение. В результате некоторых исследований обнаружено влияние уровня концентрации ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) в плазме у больных хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) на достижение оптимального ответа на терапию. Однако в литературе нет данных о влиянии концентрации ИТК на потерю ранее молекулярного ответа (МО). Установлено, что лекарственная токсичность является дозозависимым событием, однако роль концентрации ИТК в развитии нежелательных явлений (НЯ) терапии не изучена.

Цель работы. Оценить влияние концентрации ИТК в плазме на потерю глубокого МО и на степень разрешения НЯ после снижения дозы ИТК.

Материалы и методы. Определение концентрации ИТК в плазме выполнялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Для анализа концентрации иматиниба (ИМ) использовался ВЭЖХ Waters Acquity I-class с масс-спектрометром Sciex 4500 TripleQuad для нилотиниба (НИЛ)-ВЭЖХ Shimadzu с масс-спектрометром LCMS-8040. Больные ХМЛ, включенные в анализ, участвуют в клиническом исследовании по снижению доз ИТК с последующей отменой лечения (Clinicaltrials.gov NCT 04578847). Забор крови выполнялся у больных ХМЛ с глубоким МО на терапии стандартными дозами ИТК через 24±2 ч после последнего приема препарата (Ctrough); на терапии сниженными дозами ИТК-через 24±2 ч (Ctrough) и через 4 ч (Cmax). В анализ включено 66 больных: 49 — ИМ, 17 — НИЛ. В группе ИМ проанализировано 172 образца: Cmax — 64 (300 мг, n=39, 200 мг, n=25), Ctrough — 107 (400 мг, n=41, 300 мг, n=39, 200 мг, n=27). В группе НИЛ проанализировано 36 образцов: Cmax — 17 (400 мг, n=10, 200 мг, n=7), Ctrough — 19 (400 мг, n=11, 200 мг, n=8).

Результаты и обсуждение. Медиана (Me) Ctrough ИМ составила 996 нг/мл (616,9–1685 нг/мл), 815 нг/мл (304,2–1484 нг/мл) и 462 нг/мл (232,8–1149 нг/мл) для 400 мг, 300 мг и 200 мг. Me Cmax ИМ составила 1884,5 нг/мл (927,1–3167 нг/мл) и 1196 нг/мл (703,5–1964 нг/мл) для 300 мг и 200 мг. Различия в Ctrough и Cmax ИМ в различных дозах были статистически значимыми (рис. 1а). Me Ctrough НИЛ составила 410,6 нг/мл (130–580,4 нг/мл) и 400,5 нг/мл (150,4–905,7 нг/мл) для 200 мг и 400 мг. Me Cmax НИЛ составила 550,7 нг/мл (379,1–1256 нг/мл) и 680,6 нг/мл (462,1–1035 нг/мл) для 200 мг и 400 мг. Различий в Ctrough и Cmax НИЛ между собой в различных дозах не было выявлено (рис. 1б). Не было обнаружено различий в Ctrough и Cmax ИМ 400 и 300 мг в группе больных с проявлениями НЯ терапии и в группе пациентов без НЯ (рис. 1в). Не было выявлено различий в Ctrough и Cmax ИМ 200 мг в группе пациентов с потерей глубокого МО на терапии ИТК и в группе больных, сохраняющих глубокий МО (рис. 1г). Анализ влияния Ctrough и Cmax НИЛ на наличие лекарственной токсичности не выполнялся по причине наличия малого количества образцов. На терапии сниженными дозами НИЛ ни один пациент не потерял глубокий МО.

Заключение. Не выявлено различий в концентрации НИЛ в плазме при терапии в дозе 200 и 400 мг, однако с учетом небольшого количества проанализированных образцов данные результаты являются предварительными. Влияние концентрации ИТК на потерю глубокого МО и на степень НЯ требует дальнейшего изучения. Набор пациентов в исследование продолжается.



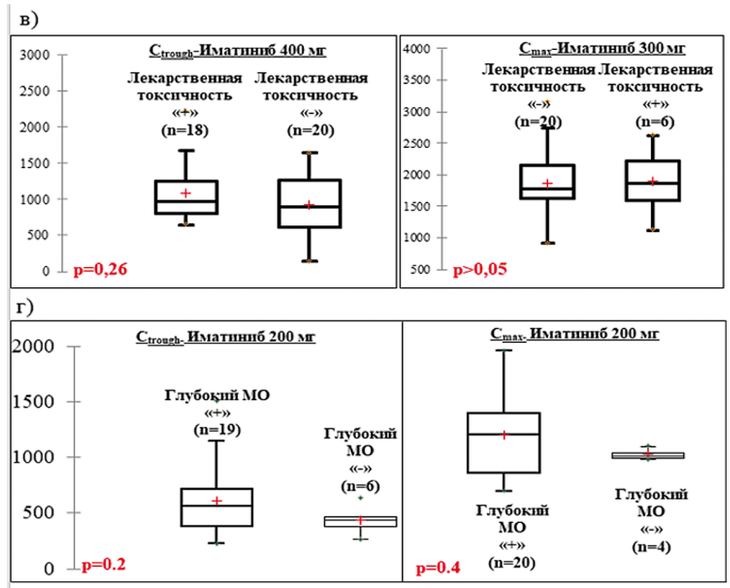


Рис. 1а) C_{trough} и C_{max} иматиниба в различных дозах
Рис. 1б) C_{trough} и C_{max} нилотиниба в различных
Рис. 1в) Сравнение C_{trough} иматиниба 400 мг и C_{max} 300 мг в группах больных ХМЛ с лекарственной токсичностью и без нее
Рис. 1г) Сравнение C_{trough} и C_{max} иматиниба 200 мг в группе больных с глубоким МО и в группе пациентов с потерей глубокого МО

Давыдова Ю. О., Гальцева И. В., Гаврилина О. А., Капранов Н. М., Никифорова К. А., Исинова Г. А., Котова Е. С., Соколов А. Н., Троицкая В. В., Чабаева Ю. А., Куликов С. М., Паровичникова Е. Н.

ВЛИЯНИЕ ИММУНОФЕНОТИПА КЛЕТОК, ФОРМИРУЮЩИХ ОСТАТОЧНУЮ ОПУХОЛЕВУЮ ПОПУЛЯЦИЮ, НА БЕЗРЕЦИДИВНУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ В-ЛИНЕЙНЫМ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ПРОТОКОЛ «ОЛЛ-2016»

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Известно, что минимальная остаточная болезнь (МОБ) имеет важное прогностическое значение у больных острыми лейкозами. Однако значимость иммунофенотипа остаточных опухолевых клеток ранее не изучалась.

Цель работы. Определить значимость иммунофенотипа остаточных опухолевых клеток, детектируемых в конце индукции, у больных острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ).

Материалы и методы. В исследование были включены больные ОЛЛ (n=207), проходящие терапию в рамках протокола «ОЛЛ-2016» (NCT03462095). МОБ в пунктате костного мозга исследовали у 150 больных (80 В-ОЛЛ и 70 Т-ОЛЛ) на +70-й день протокола, достигших полной ремиссии. Анализ МОБ выполняли методом 6- и 10-цветной проточной цитометрии. Для поиска МОБ В-ОЛЛ исследовалось 7 базовых антигенов: CD19, CD34, CD10, CD20, CD38, CD45 и CD58. Экспрессия этих антигенов на бластных клетках была оценена относительно нормальных клеток костного мозга и трансформирована в балльный эквивалент: 1 — «-»; 2 — «-/+»; 3 — «dim»; 4 — «+/-»; 5 — «+»; 6 — «high». Дендрограмма была построена с помощью метода "ward.D2" в R 3.4.4. Сравнение доли опухолевых клеток выполнялось методом Краскела – Уоллиса. Продолжительность безрецидивной выживаемости (БРВ) оценивалась с помощью метода Каплана – Мейера, сравнение кривых выживаемости выполнялось с помощью теста log-rank. Значимыми признавались отличия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Среди больных В-ОЛЛ на +70-й день протокола МОБ не обнаруживалась у 48 (60%), а у 32 (40%) МОБ детектировалась. БРВ была короче у больных с наличием МОБ (медиана 29,5 мес. против медиана не достигнута, p=0,004). Кластерный анализ позволил выделить 3 группы МОБ-позитивных больных В-ОЛЛ на +70-й день (рис. 1а). В кластер I (n=12) вошли случаи CD10+ МОБ, а во II (n=10) и III (n=10) кластеры — CD10- МОБ. Экспрессия CD38 и CD58 была

выше во II кластере, чем в III. Доли остаточных опухолевых клеток значимо не отличались во всех трех кластерах: в I кластере медиана МОБ составила 0,181%, во II — 0,101%, в III — 0,162% (p=0,2) (рис. 1б). БРВ больных В-ОЛЛ зависела от принадлежности остаточной опухолевой популяции к полученным кластерам. Медиана БРВ не достигалась у больных с клетками МОБ кластера III, у больных с МОБ II кластера медиана БРВ достигалась через 17,6 мес., а у больных с МОБ I кластера — через 34,7 мес. (рис. 1в).

Заключение. МОБ в конце индукции является важным прогностическим фактором у больных В-ОЛЛ. Иммунофенотип остаточных бластов ассоциирован с продолжительностью БРВ. Худшая БРВ определялась в случае отсутствия экспрессии CD10, но относительно высокой экспрессией CD58 и CD38 на остаточных опухолевых клетках.

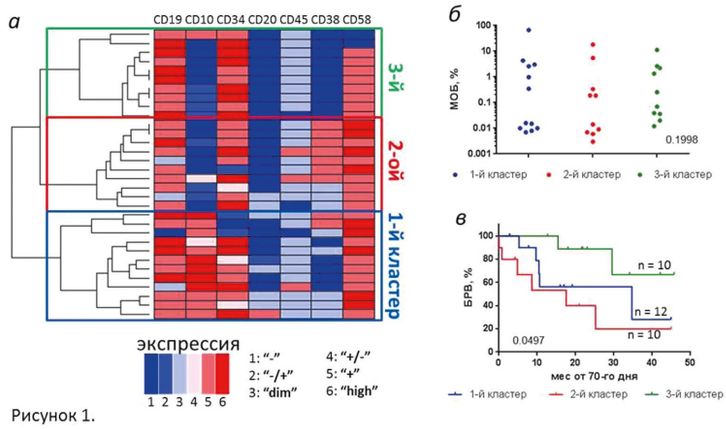


Рисунок 1.

Демидова Е. Ю., Селиванова Д. С., Саломашкина В. В., Цветаева Н. В., Меликян А. Л ., Марьина С. А., Петрова Н. А., Сурин В. Л.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ БЕТА-ТАЛАССЕМИИ В РОССИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Бета-талассемия — моногенное наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, в основе которого лежат точечные мутации или масштабные делеции, затрагивающие ген бета-глобина (HBB) и приводящие к уменьшению или полному прекращению синтеза бета-цепей гемоглобина. Частота встречаемости бета-талассемии в мире неравномерна. Регионы с высокой встречаемостью талассемии образуют так называемый «талассемический пояс». На большей части России талассемия редкое заболевание. Исключением является относительно небольшой северокавказский регион. Однако миграционные процессы становятся все более интенсивными и вносят существенные изменения в распределение наследственных заболеваний. Для России характерно усиление центростремительной миграции как ближней, так и из-за рубежа. Таким образом, встречаемость талассемии увеличивается за счет притока мигрантов как с Северного Кавказа, так и из зарубежных стран с высокой встречаемостью талассемии. Это делает популяционное изучение талассемии важным с практической точки зрения.

Цель работы. Целью нашей работы было получить актуальные данные о частоте встречаемости и спектре мутаций в гене HBB в России.

Материалы и методы. В исследование включены 685 неродственных пациентов, которые были направлены на обследование в НМИЦ гематологии в 1999–2021 гг. Пациенты имели различный национальный состав: 287 пациентов из стран Закавказья; 207– из русских семей, которые (с их слов) не имели в роду северокавказских или иностранных родственников, 29 — из северокавказского региона России; 14– из Центральной Азии; 1 из Африки; 2 — Восточная Европа; 4 — Индокитай; 141 — пациенты с неустановленной национальной принадлежностью и из смешанных семей. Спектр генетических дефектов представлен 50 мутациями. Четыре из них являются новыми для мировой популяции. Это c.-4_2delCACCATCD, c.142_142dup, c.150delC, c.396delG в резидентной популяции (русские).

Результаты и обсуждение. Из 50 выявленных нарушений в резидентной популяции встречаются только 27. Остальные 23 характерны только для мигрантов. Таким образом, только за последнее время за счет притока мигрантов спектр мутаций расширился почти в два раза и эти мутации еще не успели ассимилироваться. Кроме того, изменились мажорные мутации. Если среди резидентов наиболее распространенной является замена c.316-197C>T, которая не встречается среди мигрантов (19,9% в резидентной популяции), то в общей совокупности наибольшее распространение получает мутация c.25_26delAA (15% в резидентной популяции, 33,3% в общей выборке). Также значительно большее распространение в России за счет притока иммигрантов получают мутации c.93-21G>A, c.315+1G>A, c.45G>A. Приток этих мутаций, вероятно, происходит давно, и они в значительном количестве встречаются и у людей, относящих себя к русской популяции. Отдельный интерес представляет мутация c.316-106C>G, которая у всех резидентных пациентов, в отличие от пациентов из Закавказья, сочетается с очень редким полиморфизмом c.-31C>T. Аналогичное сочетание ранее встречалось только в Болгарии и Испании.

Заключение. Влияние миграции значительно увеличивает спектр и изменяет частоту встречаемости мутаций.

Димитриева О. С., Яструбинецкая О. И., Зозуля Н. И.

НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ А

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Достаточная обеспеченность препаратами факторов свертывания крови позволила существенно повысить качество и продолжительность жизни пациентов с гемофилией. С появлением заместительной терапии концентратами факторов свертывания крови пациенты имеют возможность получать полноценную медицинскую помощь. Однако, несмотря на достижения в терапии, остаются нерешенные вопросы в лечении данной когорты пациентов.

Цель работы. Проанализировать текущие подходы к терапии взрослых пациентов с гемофилией А, выявить имеющиеся нерешенные проблемы и возможные пути их решения.

Материалы и методы. Проведен онлайн-опрос 100 пациентов с гемофилией А различной тяжести старше 18 лет, проживающих в Москве и Московской области. Средний возраст пациентов составил 40 лет. У большей части пациентов (70%), включенных в опрос, была диагностирована гемофилия А тяжелой формы. Средняя форма тяжести отмечалась у 21 пациента, легкая форма — у 9 пациентов.

Результаты и обсуждение. Более половины респондентов (73%) получают заместительную терапию плазматическими факторами, 42% пациентов вводят препараты 3 раза в неделю и чаще. Более половины пациентов во всех возрастных группах с гемофилией А отмечают сохранение болей и ограничение подвижности суставов, у 70% пациентов частота кровотечений в суставы составила 4 и более раз за последний год, 47% пациентов с гемофилией А частично удовлетворены или не удовлетворены своим состоянием здоровья, 92% пациентов хотели бы улучшить качество жизни. При этом около 1/3 пациентов хотели бы уменьшить частоту

введения препаратов. Более 40% опрошенных не посещали гематолога в течение года, 85% не проводят регулярный лабораторный мониторинг.

Заключение. Результаты опроса демонстрируют необходимость изменения подходов в терапии и внедрения инновационных препаратов для лечения пациентов с гемофилией. В настоящее время прогресс в лечении гемофилии связан с появлением препаратов пролонгированного действия, обеспечивающих стабильную активность фактора свертывания крови VIII при более редком их введении, появлением препаратов с подкожным путем введения. Все это может значительно изменить жизнь пациентов с гемофилией.

Дорохина Е. И., Моисеева Т. Н., Шуплецова И. А., Ковригина А. М., Аль-Ради Л. С., Чабаева Ю. А.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ ПОДВАРИАНТ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ДЛЯ ВЫБОРА ТАКТИКИ ИНДУКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ (ИТ) ПРИ НОДУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЕ ХОДЖКИНА С ЛИМФОИДНЫМ ПРЕОБЛАДАНИЕМ (НЛХЛП)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. НЛХЛП отличается вариабельной морфологией и иммуногистоархитектоникой опухолевого субстрата. Неклассические (до 25%) иммуногистохимические подварианты заболевания (ИГХП), «неA/B», имеют неблагоприятное прогностическое значение согласно классификации ВОЗ 2017 года. Подходы к терапии в настоящее время не определены. В НМИЦ гематологии показана прогностическая значимость выделения ИГХП с наличием участков, напоминающих В-крупноклеточную лимфому, богатую Т-клетками и/или гистиоцитами (THRLBCL-подобных) в субстрате опухоли.

Цель работы. Оценить результаты ИТ больных НЛХЛП при ИГХП с наличием и отсутствием THRLBCL-подобных участков в биоптате опухоли.

Материалы и методы. Проанализированы результаты ИТ у 150 больных, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2010 по 2021 г. ИГХП без THRLBCL-подобных участков отмечен у 87/150 (58%) больных. ИГХП с наличием THRLBCL-подобных участков — 63/150 (42%). Отдельно выделена группа больных с ИГХП преобладанием THRLBCL-подобных участков (более 50% площади среза) — 32/150 (21%) больных.

Результаты и обсуждение. Из 87 (58%) пациентов с ИГХП без THRLBCL-подобных участков — 30/87 (34%) химиотерапия (ХТ) не проводилась. В полной ремиссии (ПР) после лучевой терапии — 20/30, под наблюдением после оперативного лечения — 10/30 больных. У 5 больных — нет данных об ИТ. ХТ проведена 52/87 (60%) пациентам: R-ABVD — 23/52 (44%) больным, R-BEACOPP-14 — 20/52 (38%), R-CHOP — 1/52 (2%), другое — 8/52 (15%). В ПР — 68/87 (78%), стабилизация (С) — 2/87 (2%). Рецидивов (Р) — 17/87 (20%). Из 63 (42%) пациентов с ИГХП с наличием THRLBCL-подобных участков — 2/63 (3%) ХТ не проводилась, 1 больная — в ПР после лучевой терапии, 1 — под наблюдением после оперативного лечения. У 4 больных — нет данных об ИТ. ХТ проведена 57/63 (90%): R-ABVD — 10/57 (18%) больным, R-BEACOPP-14 — 31/57 (54%) больным, R-CHOP — 12/57 (21%) пациентам, другое — 4/63 (7%). ПР достигнута у 31/63 (49%), частичная ремиссия (ЧР) — у 15/63 (24%), С — 2 (3%), прогрессирование (ПРОГ) — 4 (6%). Р — у 10/63 (16%). Из 32 (21%) больных с ИГХП преобладанием THRLBCL-подобных участков у 2 больных — нет данных об ИТ, остальным проведена ХТ: R-ABVD — 4/30 (13%) больным, R-BEACOPP-14 — 17/30 (57%) больным, R-CHOP — 8/30 (27%), RB — 1/30 (3%) пациенту. ПР достигнута у 12 (37%), ЧР — 10 (31%), С — 1 (3%), ПРОГ — 4 (13%). Р — у 4/30 (13%). Для групп с ИГХП с отсутствием, наличием и преобладанием THRLBCL-подобных участков 6-летняя ОВ составила 95, 100, 71% (p=0,0003) соответственно, 6-летняя БСВ — 72, 35, 32% (p=0,0001) соответственно, 6-летняя БРВ — 76, 54, 45% (p=0,0007) соответственно. Медиана наблюдения — 34 месяца.

Заключение. Отсутствие THRLBCL-подобных участков в опухолевом субстрате — благоприятный признак прогноза, коррелирующий с высокой выживаемостью, при котором 34% больных длительное время не нуждается в проведении ХТ. Пациенты с ИГХП с преобладанием THRLBCL-подобных участков — самая неблагоприятная группа больных, которым необходимо применение интенсивной ХТ в индукции.

Эффективность терапии для групп пациентов с ИГХП с отсутствием, наличием и преобладанием THRLBCL-подобных участков

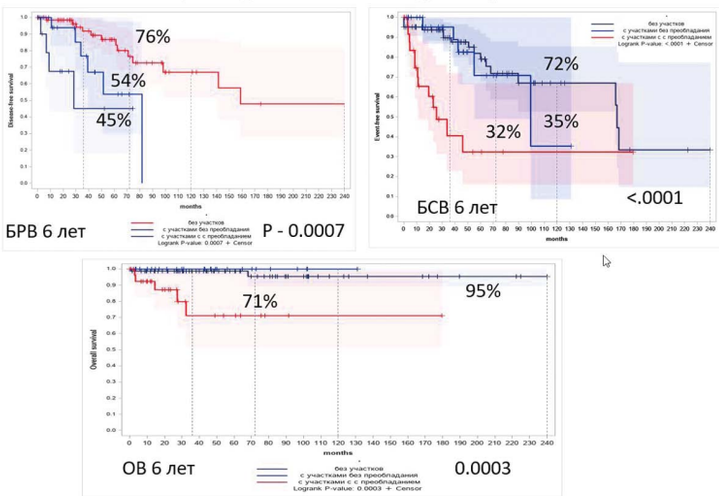


Таблица. Клинико-лабораторная характеристика случаев double- и triple-hit B-ОЛЛ

Признак	Без THRLBCL-подобных участков 87 (58%)	С THRLBCL-подобными участками 63 (42%)	С преобладанием THRLBCL-подобных участков 32 (21%)
ДЛТ/оперативное и наблюдение	30(34%) 20/10	2(3%)	0
Химиотерапия	52(60%)	57(90%)	30(94%)
R-BEACOPP-14	20(38%)	31(54%)	17(57%)
R-CHOP	1(2%)	12(21%)	8(27%)
R-ABVD	23(44%)	10(18%)	4(13%)
Другое	8(15%)	4(7%)	1(3%)
Продолжает терапию	0	2 (3%)	1 (3%)
Нет данных об ответе	7 (8%)	8 (13%)	4 (13%)
Полная ремиссия	68 (78%)	31 (49%)	12 (37%)
Частичная ремиссия	0	15 (24%)	10 (31%)
Стабилизация	2 (2%)	2 (3%)	1 (3%)
Прогрессирование	0	4 (6%)	4 (13%)
Рецидив	17 (20%)	10 (16%)	4 (13%)
Наблюдение	10 (11%)	1	0
Продолжает терапию	0	2 (3%)	1 (3%)
Нет данных об ответе	7 (8%)	8 (13%)	4 (13%)

Дубинкин И. В.

К ВОПРОСУ О ПАРЦИАЛЬНЫХ АНТИГЕНАХ RHE

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Подбор иммунологически совместимых пар донор — реципиент при трансфузиях эритроцитсодержащих компонентов крови по системе Резус в соответствии с нормативно-правовой базой в Российской Федерации проводится на основе определения антигенов: D, C, c, E, e. При этом наибольшее внимание в законодательном порядке уделяется идентификации у доноров слабых и парциальных вариантов антигена RhD как наиболее сильного иммуногена. Вместе с тем аллоиммунизация антигеном RhE также может быть связана как с гемотрансфузиями без учета фенотипа по RhE, так и с парциальными вариантами RhE, подобно парциальным RhD. Для определения парциальных RhE в составе типирующих реагентов необходимо присутствие нескольких моноклональных антител, направленных к разным антигенным детерминантам RhE. Альтернативой является генотипирование RHCE.

Цель работы. Исследование природы редких случаев расхождения результатов серологического определения антигена RhE реагентами разных производителей.

Материалы и методы. Исследовали образцы крови 4037 кадровых доноров ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. В работе использовали тест-системы (Immucor), гелевые карты (BioRad, Grifols), реагенты (Millipore, Immucor, Гематолог) и моноклональные антитела анти-RhE: MS12, MS80, MS258, MS260 (Millipore). Поиск мутаций в гене RHCE проводили методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру как с прямого, так и с обратного праймеров на приборе ABI Prism 3130XL (Applied Biosystems).

Результаты и обсуждение. При сравнительном фенотипировании эритроцитов 4037 кадровых доноров ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России различными диагностическими системами было отмечено два случая расхождения в результатах определения антигена RhE (0,05% от всех тестированных доноров). Реагенты ЭритротестТМ цоликлон Анти-Е Супер (производитель «Гематолог» разных серий: 463, 512 и др.) и моноклональные антитела MS-80 (Millipore) не выявляли антиген RhE на эритроцитах двух доноров ни на плоскости, ни в пробирках, ни в гелевых картах с нейтральным гелем. В то же время с реагентами других производителей, состоящих из смеси как минимум двух моноклональных антител, в том числе в тестах на плоскости, в гелевых картах и в планшетах, антиген RhE был четко идентифицирован. Секвенирование гена RHCE такого донора «О.» показало замену в первом экзоне c.48G>C, что соответствует аминокислотной замене p.Trp16Cys (не влияет на антигенные детерминанты RhE) и в четвертом экзоне c.500T>A, что приводит к замене аминокислоты p.Met167Lys. Замена p.Met167Lys характеризует антиген RhE вариант I (Ew). В базе данных «1000 Genomes» частота такой мутации оценивается в 0,02%. Антиген RhE является сильным иммуногеном и трансфузии донорских эритроцитов с парциальным RhE реципиентам ее (в Российской Федерации таких около 70%) могут приводить к аллоиммунизации и появлению аллоантител анти-RhE.

Заключение. Для выявления большинства парциальных антигенов RhE у доноров вне зависимости от метода исследования необходимо применять реагенты на основе смеси из нескольких охарактеризованных моноклональных антител, направленных к разным эпитопам RhE, или применять генотипирование RHCE в качестве метода выбора.

Дубняк Д. С., Рисинская Н. В., Дроков М. Ю., Васильева В. А., Старикова О. С., Масликова У. В., Кольгаева Э. И., Давыдова Ю. О., Капранов Н. М., Гальцева И. В., Кузьмина Л. А., Судариков А. Б., Паровичникова Е. Н.

РАСЩЕПЛЕННЫЙ ХИМЕРИЗМ СРЕДИ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Под успешной трансплантацией аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) подразумевается становление полного донорского химеризма, когда в костном мозге/периферической крови не выявляется клеток, принадлежащих реципиенту. Существует понятие расщепленный химеризм, при котором в разных клеточных популяциях у одного пациента не совпадают значения химеризма, то есть клетки донора и реципиента в разных популяциях представлены в разных соотношениях.

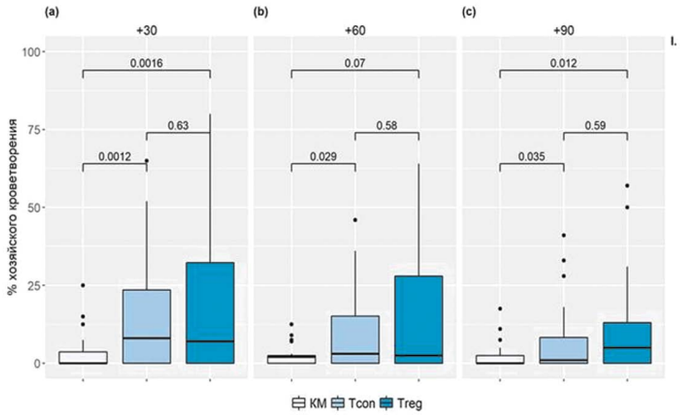
Цель работы. Оценить становление расщепленного химеризма в Т-клетках периферической крови на ранних сроках после алло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование включено 42 пациента после алло-ТГСК с диагнозом острый лейкоз. Подробная характеристика групп пациентов указана в таблице. На +30, 60, 90-й день после алло-ТГСК был произведен забор периферической крови. Выполнено выделение мононуклеаров с использованием градиента плотности фиколла (1,077 г/л). Проводилась магнитная сепарация клеток, использовали магниты серии MACS (Milteney Biotec, Германия). Сначала выполнялась негативная селекция $CD4^+CD25^-$ клеток. Благодаря магнитному полю клетки, на которых были зафиксированы антитела (все клетки, за исключением $CD4^+$), конъюгированные с оксидом железа, задерживались. Далее выполнялась позитивная селекция $CD4^+CD25^+$ клеток при помощи колонки для магнитной сепарации. Из полученной клеточной суспензии была произведена экстракция ДНК с использованием наборов для выделения ДНК/РНК «Ампли Прайм РИБО-преп». Химеризм в образцах ДНК определялся при помощи метода STR-PCR (полимеразная цепная реакция с панелью праймеров к локусам коротких тандемных повторов (short tandem repeat) человека. Процент донорского химеризма вычислялся с помощью стандартных формул.

Результаты и обсуждение. На рисунке представлена диаграмма значений химеризма в костном мозге и среди Т-рег, Т-конвенциональных клеток (Т-кон). У всех пациентов в первые 3 месяца после трансплантации мы наблюдали значимые различия между долей процентов клеток с хозяйским генотипом в клетках костного мозга и отдельных популяциях Т-клеток: Т-рег ($CD4^+CD25^+$), Т-кон клеток ($CD4^+CD25^-$). На +30-й день алло-ТГСК получены различия в доле клеток с хозяйским генотипом между исследуемыми клетками костного мозга и Т-кон клетками ($p=0,0012$), между клетками костного мозга в сравнении с Т-рег клетками ($p=0,0016$). На +60-й день алло-ТГСК достоверные различия между клетками костного мозга и среди Т-кон клеток ($p=0,029$). На +90-й день алло-ТГСК различия в показателях химеризма в клетках костного мозга и среди Т-кон клеток ($p=0,035$), в клетках костного мозга в сравнении с Т-рег клетками ($p=0,012$).

Заключение. Становление донорского химеризма имеет разнонаправленную структуру. Среди клеток костного мозга у пациентов после алло-ТГСК может формироваться полный донорский химеризм. Отдельные же популяции клеток, в том числе регуляторные, могут иметь достаточно существенные различия по своей генетической структуре — более половины клеток могут сохранять примесь хозяйского кроветворения. Изучение химеризма в различных субпопуляциях клеток позволяет в более ранние сроки прогнозировать развитие осложнений, возникающих после алло-ТГСК.

Рис. Химеризм в пунктате костного мозга и периферической крови – Т-конвенциональных, Т-регуляторных клетках первые 3 месяца после трансплантации



a- химеризм на сроке +30-й день алло-ТГСК в пунктате костного мозга, среди Т-конвенциональных клеток, Т-регуляторных клеток.
b – химеризм на сроке +60-й день алло-ТГСК в пунктате костного мозга, среди Т-конвенциональных клеток, Т-регуляторных клеток.
c - химеризм на сроке +90-й день алло-ТГСК в пунктате костного мозга, среди Т-конвенциональных клеток, Т-регуляторных клеток.

Таблица. Клиническая характеристика пациентов

Диагноз	
Острый миелобластный лейкоз	n=32
Острый лимфобластный лейкоз	n=10
Статус заболевания	
Первая ремиссия/вторая ремиссия	29/11
Рецидив	n=2
Возраст	35,5 (19–66)
Пол м/ж	19/23
Режим кондиционирования MAC/ RIC	16/26
Профилактика РТПХ	
ПТ-ЦФ	n=14
лАТГ	n=21
Другие схемы профилактики	n=7
Донор	
Родственный HLA-совместимый	n=14
Родственный частично совместимый (гаплоидентичный)	n=3
Неродственный HLA-совместимый	n=15
Неродственный частично совместимый	n=10
Источник трансплантата	
Костный мозг/стволовые клетки крови	24/18

Дудина Г. А., Мубудзаде Ч. К., Гатапова С. С., Кремнева Н. В., Немыкин В. Н., Чудных С. М.

ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ВИЧ-ПОЗИТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМАМИ. ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА

ГБУЗ «МКНЦ имени А. С. Логинова» ДЗМ

Введение. Стандартная АРВТ, показанная пациентам с иммунодефицитом, не защищает от тяжелых проявлений COVID-19. А иммуносупрессоры могут повысить связанные с коронавирусом риски.

Цель работы. Оценить тяжесть течения инфекции, вызванной COVID-19, в группе ВИЧ-положительных пациентов с лимфомами.

Материалы и методы. Проанализировано 20 ВИЧ-позитивных пациентов в возрасте 32–62 лет МКНЦ им. А.С. Логинова за период с марта 2020 по ноябрь 2021 года, имеющих лимфопролиферативное заболевание, перенесших COVID-19. Анализ проводился на основе обработки данных из автоматизированной информационной системы «АСКЛЕПИУС» и посредством дистанционного контакта с пациентом по телефону в случае, если необходимая для исследования информация отсутствовала в информационной системе.

Результаты и обсуждение. С апреля 2020 по октябрь 2021 г. в гематологических отделениях МКНЦ им. А.С. Логинова проходили курсы программной химиотерапии 20 ВИЧ-позитивных пациентов с лимфомами, перенесших COVID-19. Из них: 12 мужчин, 8 женщин, с медианой возраста 31,5 года. Структура лимфом следующая: 8 пациентов с ДВККЛ, 4 с лимфомой Ходжкина, 3 с лимфомой Беркитта, 3 с плазмобластной лимфомой, 1 с фолликулярной и 1 пациент с первичной медиастинальной лимфомой. 19 пациентов имели ВИЧ в стадии 4В и 1 в стадии 4А, 100% принимали АРТ на момент заболевания COVID-19. По количеству $CD4^+$ клеток пациенты разделены на 4 группы: 20% отнесены к группе с количеством клеток до 50/мкл, 10 (50%) количество клеток 100–300, 3 (15%) — от 300 до 700 клеток и 3 (15%) свыше 700 клеток У 13 исследованных COVID-19 протекал в легкой форме, у 5 со средней тяжестью (2 с диагнозом плазмобластной лимфомы и 3 с ДВККЛ). Все пациенты со средней тяжестью заболевания находились на индукционных курсах лечения и не имели ремиссии заболевания; 2 пациента (лимфома Беркитта, плазмобластная лимфома) переболели COVID-19 в тяжелой форме и находились на первом курсе химиотерапии. Данные пациенты не относились к группе высокого риска тяжелого течения COVID-19 по принятой классификации пациентов без иммунодефицита. Это были молодые пациенты без патологии дыхательной и сердечно-сосудистой системы. Из 5 переболевших COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой форме 3 имели $CD4^+$ менее 50 кл/мкл, а 2 в диапазоне 100–300 кл/мкл. Корреляции вирусной нагрузки с уровнем CD4 и тяжестью течения COVID-19 не отмечено. Удлинение межкурсового интервала, связанное с обнаружением вируса методом ПЦР, отмечено у 10 пациентов. У 10 пациентов факт перенесенной инфекции зарегистрирован определением виража антител IgG к COVID-19. У 7 человек наблюдалось длительное увеличение более 5 месяцев IgM при отсутствии вируса в мазках из носоглотки, определяемой методом ПЦР.

Заключение. При анализе данных указанной когорты пациентов обнаружена связь между количеством $CD4^+$ лимфоцитов и тяжестью течения коронавирусной инфекции: более низкое содержание $CD4^+$ клеток предрасполагало к более тяжелому течению COVID-19. Тяжесть лимфом также коррелировала с более тяжелым течением инфекции COVID-19. Длительное повышение уровня иммуноглобулина М и его связь с возможным персистированием вируса SARS-COV-2 на фоне иммунодефицитного состояния требует дальнейшего изучения.

Ефремова Е. В., Милеева Е. С., Булдаков И. А., Мотыко Е. В., Папаян Л. П., Корсакова Н. Е., Силина Н. Н., Мартынкевич И. С., Волошин С. В.

ЧАСТОТА ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ PH-НЕГАТИВНЫМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДРАЙВЕРНЫХ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ ВЫСОКОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО РИСКА

ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»

Введение. Ph-негативные миелопролиферативные новообразования (МПН) — клональные заболевания, характеризующиеся пролиферацией миелоидного ростка вследствие генетических аберраций, приводящих к активации клеточных сигнальных путей без стимуляции. К наиболее частым нозологическим формам относятся истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), первичный миелофиброз (ПМФ). Клиническая картина этих заболеваний крайне гетерогенна, однако объединяют их известные на сегодня мутации: JAK2V617F, которая встречается при всех трех нозологических формах, CALR и MPL,

наблюдаемые при ЭТ и ПМФ. Неоднократно доказана тромбогенная предрасположенность мутации JAK2V617F, изучение которой продолжается в силу не до конца понятной причины развития этой взаимосвязи. Однако с появлением новых высокотехнологичных методов исследования вызывает интерес влияние эпигенетических мутаций на частоту и виды тромбозов при МПН. Чаще всего встречаются мутации ASXL1, EZH2, DNMT3A, SRSF2 и TET2.

Цель работы. Определение частоты встречаемости тромботических осложнений при МПН, ассоциированных с наличием мутаций высокого молекулярного риска.

Материалы и методы. В исследование было включено 158 пациентов с МПН. Из них 94 женщины и 57 мужчин. По нозологическим формам распределение оказалось следующим ИП — 58 человек, ЭТ — 33, МФ (в том числе постполицитемический и посттромбоцитемический) — 67 человек. Всем пациентам диагноз установлен на основании критериев ВОЗ 2016 года. Наличие мутаций JAK2V617F, CALR, MPL, ASXL1, EZH2, SRSF2 определялось с помощью секвенирования по Сэнгеру и секвенирования следующего поколения.

Результаты и обсуждение. Среди 158 больных МПН (вне зависимости от нозологической формы) у 40 (25%) имелись тромботические осложнения, из которых 28 (70%) артериальных и 12 (30%) венозных. При этом у 32 из 40 пациентов (80%) обнаружена мутация JAK2V617F, у 5 человек (12,5%) мутация в гене CALR (тип 1) и 3 пациента (7,5%) тринегативные. У 21 (75%) пациента с артериальными тромбозами выявлена мутация JAK2V617F, у 4 (14%) человек мутация в гене CALR, все тринегативные также были с артериальными тромбозами (10%). Среди больных с венозными тромбозами также чаще встречалась мутация в гене JAK2V617F 12 человек (92%), у 1 обнаружена мутация в гене CALR (8%). Определение мутаций высокого молекулярного риска на момент написания работы проведено у 32 больных, из которых у 11 (34%) человек обнаружена мутация ASXL1, у 3 (9%) пациентов EZH2, и у 2 SRSF2 (6%). Среди больных с тромботическими осложнениями только у 2 (5%) была выявлена мутация ASXL1, у 1 пациента в сочетании с мутацией JAK2V617F и у 1 с CALR (тип 1).

Заключение. Исходя из полученных данных, мутации высокого молекулярного риска встречаются в 5% случаев у больных МПН и не оказывают значимого влияния на частоту тромботических осложнений у данных больных. Результаты не являются окончательными и требуют дальнейших исследований с большим количеством пациентов и временем наблюдения, оценкой дополнительных факторов, способствующих развитию осложнений.

Зайцев Д. А., Гармаева Т. Ц., Куликов С. М., Герасимова И. Р., Ширяева Ю. К., Дрозд Н. Н., Стаценко Т. П., Шишканов Д. В., Джулакян У. Л., Менделеева Л. П.

ОБ ОПЫТЕ ВНЕДРЕНИЯ, ЭКСПЛУАТАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВАХ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ УЧЕТА РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ (ИАС РНД) «ВНУТРЕННИЙ ПОРТАЛ НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ ДЛЯ НАУЧНЫХ СОТРУДНИКОВ»

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Оценка научно-исследовательской деятельности НМИЦ гематологии базируется на объективных данных количественных и качественных целевых показателей, достижение которых позволяет приумножать позиции лидерства в рейтинге других организаций Минздрава России, РАН, иных ведомств. В качестве информационного инструмента контроля, управления результативностью и эффективностью выполнения научно-исследовательских и научно-организационных работ, принятия административных решений разработана и применяется этапная версия комплексного учета, хранения, выгрузки отчетных форм ИАС РНД.

Цель работы. Оценка внедрения и использования ИАС РНД в качестве источника объективных данных о результативности научной деятельности организации, структурных подразделений, научных сотрудников и авторов публикаций.

Материалы и методы. Продолжено выполнение ряда технических этапов разработки и практического внедрения периодических учетно-отчетных форм. Особое внимание уделено вопросам автоматизации учета и оценки результатов работ на основе интеграции с внешними (eLibrary, Scopus) и внутренними (1С.Кадры) источниками/базами данных. Были актуализированы личные кабинеты основного научного персонала, апробированы способы оценок по распределению данных в соответствии с информационной структурой: кратность пополнения, полнота сведений, дублирование информации.

Результаты и обсуждение. При оценке учетных форм с корректировкой коэффициентов эффективности при проведении внутренних оценок РНД показано, что основным содержательным наполнением являются публикации (РИНЦ — 15 394, Scopus — 3474). Далее следуют те разделы, которые заполняются централизованно: диссертации (188), патенты (73), темы НИР (46), редколлегии и редсоветы (69 членов), гранты (28). Недостаточно данных, заполняемых сотрудниками персонально, особенно по докладам и сообщениям, включая постерные. Механизмы фильтрации, сортировки, представления и выгрузки позволяют получать разносторонние данные по запросам. При этом ИАС РНД является информационным инструментом, объединяющим и основные преимущества внешних ресурсов, в том числе различных версий базовых наукометрических показателей (индекс Хирша, импакт-фактор изданий, количество цитирований).

Заключение. Кроме публикаций учтены и другие, значимые виды научной деятельности. Для комплексной оценки РНД в настоящее время более рационально использовать одновременно несколько источников данных — как внутренних, так и внешних. Но перспективные направления по активному применению наукометрических показателей при внутренних/внешних оценках РНД (аттестация научных кадров, эффективный договор, долгосрочное планирование) на основе полных и объективных данных связаны с развитием информационных систем комплексного достоверного учета РНД, расширением видов учитываемой научной деятельности (клинические рекомендации, стандарты оказания медицинской помощи, стандартные операционные процедуры), обеспечением представления данных в виде персональных учетных форм РНД, генерируемых отчетных форм по заданным параметрам.

Заммоева Д. Б., Бадаев Р. Ш., Решетова А. И., Бабенецкая Д. В., Сиордия Н. Т., Кулемина О. В., Овсянникова Е. Г., Вабищевич Р. И., Точеная Е. Н., Гиршова Л. Л., Петров А. В., Лазорко Н. С., Сбитякова Е. И., Читанава Т. В., Матвиенко Ю. Д., Стругов В. В., Фуртовская А. Ю., Алексеева Ю. А., Ломаиа Е. Г., Зарицкий А. Ю., Моторин Д. В.

СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ АЛЛОГЕННОЙ РОДСТВЕННОЙ И ГАПЛОИДЕНТИЧНОЙ ТГСК У ПАЦИЕНТОВ С БЛАСТНЫМ КРИЗОМ ХМЛ

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Введение. Для пациентов с прогрессией хронического миелолейкоза в фазу бластного криза (БК ХМЛ) выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является единственной терапевтической опцией,

позволяющей достигнуть стойкого контроля над заболеванием и увеличить продолжительность жизни. Гаплоидентичная ТГСК является достойной альтернативой аллогенной родственной полностью совместимой ТГСК у пациентов с продвинутыми стадиями ХМЛ в отсутствие полностью совместимого сиблинга.

Цель работы. Оценить результаты и гаплоидентичной (гапло-ТГСК), и совместимой родственной (СР-ТГСК) ТГСК у пациентов с бластным кризом хронического миелолейкоза (критерии ELN).

Материалы и методы. В период с 2010 по 2021 год проведена алло-ТГСК 26 пациентам с БК ХМЛ: 15 гапло-ТГСК и 12 СР-ТГСК (1 пациентке проведена гапло-ТГСК из-за рецидива после СР_ТГСК). Обе группы сопоставимы по полу, возрасту, мутационному статусу и статусу заболевания на момент ТГСК. Режимы кондиционирования: сниженной интенсивности при гапло-ТГСК, миелоаблативные или сниженной интенсивности при СР-ТГСК. При ТГСК в прогрессии применялся режим сниженной интенсивности с предшествующей циторедукцией.

Результаты и обсуждение. Медиана наблюдения: 11,4 (0,3–86,7) мес. после гапло-ТГСК и 10,3 (0,2–103,6) мес. после СР-ТГСК (p>0,05). Ранняя 30-дневная летальность: 13% после гапло-ТГСК и 18% после СР-ТГСК (p>0,05) — во всех случаях от инфекционных осложнений. У 86,6% пациентов после гапло-ТГСК и 90% пациентов после СР-ТГСК достигнуто приживление трансплантата, проводилась оценка достигнутого ответа (включая 1 пациентку с двумя алло-ТГСК). Статистически значимой разницы в сроках приживления, частоте развития отторжения, дисфункции трансплантата, острой и хронической РТПХ не наблюдалось. ПЦР-нег (ПЦР-нег.) была достигнута у 77% пациентов после гапло-ТГСК с медианой 1,0 (1,0–7,2) мес. и у 77% пациентов после СР-ТГСК с медианой 4,0 (1,0–9,1) мес. ПЦР-нег. к 1-му месяцу после алло-ТГСК достигнута у 61,5% пациентов после гапло-ТГСК и 10% пациентов после СР-ТГСК со статистически более высокой частотой у пациентов после гапло-ТСГК (p=0,038). Кумулятивная частота достижения ПЦР-нег. к 6 месяцам после ТГСК составила 65% после гапло-ТГСК и 40% после СР-ТГСК с тенденцией к более частому достижению ПЦР-нег. после гапло-ТГСК (p=0,09). Рецидив БК наблюдался у 50% пациентов после СР-ТГСК с медианой 2,2 (0,4–19,7) мес. и 30% пациентов после гапло-ТГСК с медианой 7,5 (0,6–10,6) мес., без статистически значимой разницы (p>0,05). 1-летняя кумулятивная частота развития БК составила 35% после гаплоидентичной алло-ТГСК и 40% после совместимой родственной алло-ТГСК без статистически значимой разницы (p>0,05). 1-летняя выживаемость: 50% после гапло-ТГСК и 45% после СР-ТГСК, без статистически значимой разницы (p>0,05).

Заключение. Гапло-ТГСК является не менее эффективной, чем СР-ТГСК у пациентов с БК ХМЛ. После гапло-ТГСК наблюдалось статистически более раннее достижение ПЦР-нег. и тенденция к большей кумулятивной частоте достижения ПЦР-нег. на 6 месяцев после алло-ТГСК. Достоверной разницы в показателях ранней летальности, частоты прогрессии в бластный криз, 1-летней выживаемости не получено.

Зарубин М. В.[1], Малышева Н. А.[2], Жибурт Е. Б.[3]

РЕКРУТИНГ ДОНОРОВ КОСТНОГО МОЗГА И ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ОРГАНИЗАЦИИ СЛУЖБЫ КРОВИ

[1]ГБУЗ «Иркутская областная станция переливания крови», [2]ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», [3]ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Введение. Анализ деятельности региональных служб крови по развитию Регистра доноров костного мозга (КМ) и гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) представляет интерес для оценки потенциала рекрутирования доноров КМ и ГСК.

Цель работы. Проанализировать результаты деятельности ГБУЗ ИОСПК по развитию Регистра доноров КМ и ГСК за период с 18 июня 2019 г. по 30 ноября 2021 г. и оценить потенциал учреждения по рекрутированию доноров КМ и ГСК из контингента доноров крови.

Материалы и методы. По данным информационной системы АИСТ, в подразделениях ГБУЗ ИОСПК проведен анализ количества доноров, количества доноров в возрасте 18–45 лет, определена доля доноров ГБУЗ ИОСПК, вступивших в Регистр доноров КМ и ГСК.

Результаты и обсуждение. За период с 18 июня 2019 г. по 30 ноября 2021 г. в Регистр вступило 11 570 доноров ГБУЗ ИОСПК. Всего за этот период кровь и/или ее компоненты сдали 24 413 доноров, из них в возрасте 18–45 лет — 81,1%. Из группы доноров в возрасте 18–45 лет в Регистр вступили 58,4% (табл. 1). Географическое распределение количества доноров по структурным подразделениям ГБУЗ ИОСПК представлено в таблице 1. Удельный вес первичных доноров в структуре донорских кадров ГБУЗ ИОСПК с 2013 по 2019 г. снизился с 38 до 18,7%, что было обусловлено повышением эффективности управления запасами компонентов крови и донорским потенциалом. Большинство первичных доноров осуществляют повторные донации и переходят в категорию регулярных доноров (табл. 2). С учетом анализа количества доноров в возрасте 18–45 лет, удельного веса доноров, вступивших в Регистр доноров КМ и ГСК, считаем, что при консервативном подходе прогнозируется ежегодное вступление в Регистр от 2000 до 3000 доноров ГБУЗ ИОСПК. Регулярные доноры крови и ее компонентов имеют целый ряд преимуществ перед донорами, вступившими в Регистр во время массовых акций: мотивация к осуществлению добрых дел; опыт донорства крови и ее компонентов, в том числе и цитафереза; отсутствие абсолютных противопоказаний к донорству; осуществление обратной связи с организацией службы крови; возможность представления информации о появлении абсолютных противопоказаний к донорству. Кроме того, рекрутинг потенциальных доноров КМ и ГСК в организациях службы крови и направление образцов крови для тестирования в централизованные лаборатории Регистра позволяет обеспечить пополнение Регистра КМ и ГСК необходимым количеством доноров и, в свою очередь, повысить внимание к донорству крови и ее компонентов. В процессе пополнения Регистра доноров КМ и ГСК донорами крови и ее компонентов Иркутской области выявлено тринадцать новых аллелей генов, ранее не зарегистрированных международным комитетом ВОЗ. Направлено 47 запросов на типирование. Выполнено 11 донаций ГСК.

Заключение. Алгоритм работы ГБУЗ ИОСПК по рекрутингу потенциальных доноров ГСК может быть использован в любой

Таблица 1. Количество доноров ГБУЗ ИОСПК за период с 18 июня 2019 г. по 30 ноября 2021 г.

Структурное подразделение ГБУЗ ИОСПК (расположение)	Количество доноров	Из них, в возрасте18–45 лет		Вступили в регистр, %	
		n	%	n	%
Иркутск	12690	10945	86,25	5850	53,4
Ангарск	4183	3087	73,80	1983	64,2
Братск	2803	2132	76,06	1083	50,8
Усть-Илимск	1655	1210	73,11	880	72,7
Усолье-Сибирское	1523	1203	78,99	1142	94,9
Саянск	1559	1227	78,70	632	51,5
Итого	24413	19804	81,12	11570	58,4

Таблица 2. Количество доноров в ГБУЗ ИОСПК в 2013–2021 гг.

Год	Количество доноров	Из них первичных доноров	
		n	%
2013	21417	8133	38,0
2014	20497	7550	36,8
2015	20398	6943	34,0
2016	21426	5948	27,8
2017	18939	5095	26,9
2018	19160	5351	27,9
2019	18039	4311	23,9
2020	16290	3442	21,1
2021 (11 мес.)	15962	2978	18,7

организации службы крови России. Оптимальным является возложение функции рекрутинга доноров КМ и ГСК на службу крови. Подключение к рекрутингу потенциальных доноров КМ и ГСК организаций службы всех субъектов РФ позволит обеспечить комплектование Регистра необходимым количеством доноров с учетом генетического разнообразия населения России.

Захарько Е. И., Сидорова Ю. В., Дрокова Д. Г., Лавришинец К. А., Рыбкина Е. Б., Клаар Ю. А., Рыжикова Н. В., Бадмажапова Д. С., Моисеева Т. Н., Судариков А. Б., Двирнык В. Н.

TRBC1 ДЛЯ ОЦЕНКИ Т-КЛЕТОЧНОЙ КЛОНАЛЬНОСТИ МЕТОДОМ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Определение Т-клеточной клональности методом ПЦР является важным исследованием для диагностики онкогематологических заболеваний. В последние годы появилась возможность оценивать клональность Т-лимфоцитов (Тлф) при иммунофенотипировании методом проточной цитометрии (ИФТ). Для этого используется моноклональное антитело (МА) к С1 константному региону (одному из двух возможных) β-цепи Т-клеточного рецептора (TRBC1), которое в норме экспрессируется на половине Тлф. Данный метод представляется актуальным, так как позволяет исследовать клональность не в общей массе Тлф, а на отдельных субпопуляциях, учитывая аберрантность ИФТ по другим маркерам.

Цель работы. Оценить Т-клеточную клональность при определении экспрессии TRBC1 на Т-лимфоцитах, сравнить данные ИФТ и ПЦР.

Материалы и методы. Проанализировано 35 образцов крови и/или костного мозга 34 пациентов (16 М/18 Ж, Ме возраста 58 лет), которым проводились одновременно ИФТ-исследование и молекулярно-генетическая диагностика клональности Т-клеточного рецептора по генам гамма-цепи на момент первичного исследования при подозрении на ЛПЗ или на фоне предшествующей терапии при верифицированном заболевании. Для ИФТ использовался проточный цитометр FACS Canto, Becton Dickinson; МА к TRBC1, CD2, CD3, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD16, CD45, CD56, TCRγδ. Учитывалась аберрантность экспрессии Т-клеточных антигенов и оценка клональности по TRBC1. Популяция считалась моноклональной, если более 85% или менее 15% клеток экспрессировали антиген TRBC1. Молекулярно-генетический метод проводился мультиплексной ПЦР по протоколу BIOMED-2 с последующим фрагментным анализом на секвенаторе «Нанофор05» (Россия).

Результаты и обсуждение. В 18 из 35 образцов клональность была выявлена как ИФТ, так и ПЦР. Из них 15 пациентов с Т-ЛПЗ в дебюте заболевания, 1 — аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом (ALPS), 1 — с реактивными изменениями (РИ) на фоне лечения острого лимфобластного лейкоза в ремиссии заболевания, 1 — с РИ на фоне инфекционного процесса. В 13 из 35 образцов не было выявлено моноклональных Тлф при исследовании двумя методами. Из них 2 — пациенты с Т-ЛПЗ в ремиссии заболевания, 5 — пациенты с другим онкогематологическим заболеванием (МДС, ДВККЛ, ИТП, АА); 6 — с РИ на фоне инфекционного или аутоиммунного процесса. В 4 случаях определялась клональная популяция только при ИФТ-исследовании. У одного пациента методом ИФТ выявлялась опухолевая популяция 0,032% с иммунофенотипом $CD3^-CD4^+CD5^+TRBC1^-$ на фоне терапии по поводу ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы. У второго — моноклональная дубль-позитивная ($CD4^+CD8^+TRBC1^+$) Т-клеточная популяция, а в двух остальных случаях определялись Т-лимфоциты со слабой экспрессией TRBC1. Подобные изменения, вероятно, имели реактивный характер, т. к. дополнительных данных за Т-лимфопролиферативное заболевание не было получено.

Заключение. Определение клональности Тлф методом проточной цитометрии с анализом экспрессии TRBC1 преимущественно совпадает с данными ПЦР, а в некоторых случаях, когда доля опухолевых клеток невелика, может оказаться более информативным. Требуются дальнейшие исследования для интерпретации реактивных клональных популяций, выявленных при ИФТ.

Звонков Е. Е., Габеева Н. Г., Королева Д. А., Татарникова С. А., Дроков М. Ю., Бидерман Б. В., Судариков А. Б., Ковригина А. М., Обухова Т. Н., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (АЛЛО-ТГСК) ОТ ГАПЛОИДЕНТИЧНОГО ДОНОРА В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ БОЛЬНОМУ ПЛАЗМОБЛАСТНОЙ ЛИМФОМОЙ (ПБЛ) С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ TP53

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. ПБЛ диагностируется преимущественно у ВИЧ-инфицированных больных и ассоциирована с EBV позитивностью (EBV+ПБЛ). Случаи EBV-негативной ПБЛ у иммунокомпетентных больных (EBV-ПБЛ) встречаются редко. Медиана выживаемости в группе EBV-ПБЛ составляет 12–18 месяцев. Мутации в гене TP53 у больных EBV-ПБЛ встречаются в 25%; прогноз крайне неблагоприятный. Применение ауто-ТГСК в первой линии или в рецидиве неэффективно. Описаны единичные случаи выполнения алло-ТГСК, однако большинство больных погибает от прогрессии, не дожив до трансплантации. Учитывая редкость и агрессивность заболевания, стандарта терапии нет.

Цель работы. Представить оригинальный протокол лечения по программе m-NHL-BFM-90 в сочетании с леналидомидом и алло-ТГСК в первой ремиссии у пациента с EBV-ПБЛ и мутацией в гене TP53.

Материалы и методы. ВИЧ-негативный пациент, 43 года, в октябре 2020 г. нарастающие в течение 2 месяцев увеличение левой небной миндалины, боль и затруднение при глотании. По результатам МРТ, просвет ротоглотки деформирован и сужен до 2 мм (рис. 1А, В). По данным ПЭТ-КТ, размеры левой небной миндалины составляли 30х35х53 мм, SUV 33,27, размеры яремных л/узлов 20х18 мм, SUV 30,5 (рис. 2А). Гистологическое и ИГХ-исследование биоптата миндалины выявило инфильтрацию крупными лимфоидными клетками с иммунофенотипом $CD38^+$, $CD138^+$, $CD79a^+$, $CD20^-$, $BCL2^-$, EBV^-, MYC^+, $MUM1^+$, в 60% мономорфная ядерная экспрессия p53. В результате FISH-исследования выявлена t(8;14)(q24;q32), делеция BCL2/18q21 и снижение интенсивности флуоресцентного сигнала от одного

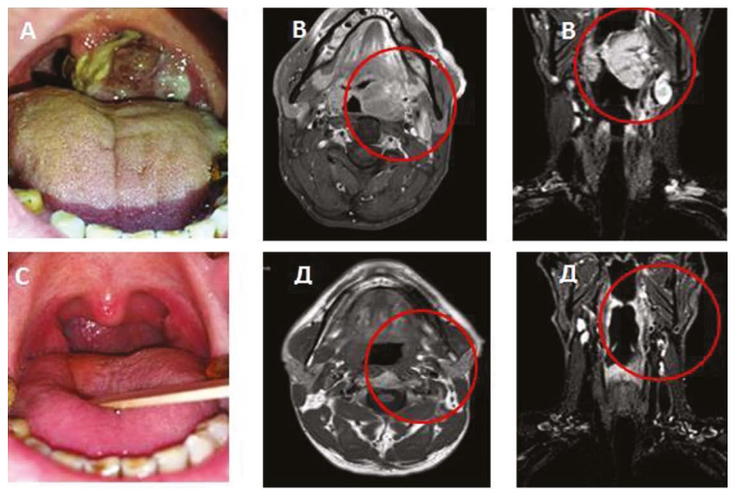


Рис. 1.

из локусов 17p13/TP53. Методом NGS выявлена протяженная делеция c.529_546del (p.Pro177_Cys182del) в 5-м экзоне гена TP53. Был установлен диагноз EBV-ПБЛ с перестройкой гена MYC и мутацией в гене TP53.

Результаты и обсуждение. Пациенту была проведена терапия по протоколу m-NHL-BFM-90 (4 блока А) с леналидомидом (25 мг/сут 10 дней) с эффектом в виде полной нормализации размеров левой миндалины и лимфоузлов (рис. 1А–Д). В феврале 2021 года ему была выполнена «up-front» алло-ТГСК от родственного HLA-гаплоидентичного донора (сын); режим кондиционирования (флударабин 180 мг/м^2 + бусульфан 8 мг/кг) (рис. 3). Было перелито 6,2x10^6/кг CD34$^+$ клеток. Иммуносупрессивная терапия проводилась по схеме: циклофосфамид 50 мг/кг на +3-й и 4-й день, циклоспорин 3 мг/кг/день и микофенолат мофетил 3 г/день с +5-го дня. Восстановление гемопоэза на +20 день. В посттрансплантационный период серьезных осложнений не отмечалось. На +30-й день отмечался 100%-й донорский химеризм. Через 3 мес. после алло-ТГСК достигнута полная ПЭТ-негативная ремиссия (рис. 3). В настоящее время +275-й день после алло-ТГСК пациент находится в полной ремиссии без признаков РТПХ.

Заключение. Несмотря на короткий срок наблюдения, данный случай продемонстрировал, что интенсивная индукционная терапия в комбинации с леналидомидом с последующей алло-ТГСК является эффективной стратегией для лечения пациентов с EBV-ПБЛ с мутацией в гене TP53, кандидатов для трансплантации. Учитывая успешный опыт, планируется продолжить набор больных.



Рис. 2.

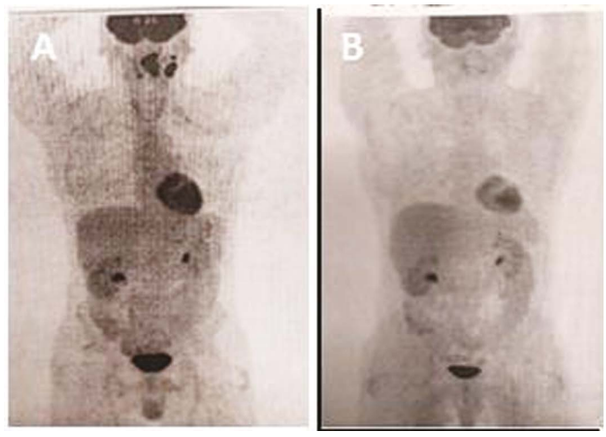


Рис. 3.

Зоренко В. Ю., Полянская Т. Ю., Карпов Е. Е., Садыкова Н. В., Сампиев М. С., Мишин Г. В., Голобоков А. В., Петровский Д. Ю., Королева А. А., Хаупшева А. В.

30-ЛЕТНИЙ ОПЫТ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ СУСТАВОВ У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Отсутствие или недостаточная заместительная гемостатическая терапия у больных с гемофилией приводит к развитию гемофилической артропатии. Эффективным методом лечения терминальной стадии артропатии является эндопротезирование суставов. Нами выполнен анализ эндопротезирования суставов у больных гемофилией за 30 лет в условиях одного отделения.

Цель работы. На большой выборке пациентов в условиях одного отделения показать результаты эндопротезирования суставов у больных с гемофилической артропатией.

Материалы и методы. Всего выполнено 1096 эндопротезирований коленного сустава (ЭКС), тазобедренного сустава (ЭТС) 217, плечевого сустава (ЭПС) 16, локтевого сустава (ЭЛС) 12 у 775 пациентов (669 (86%)) с гемофилией А(ГА), 79 (10%) с гемофилией В (ГВ), 27 (4%) с ингибиторной формой гемофилии (ИГ). 1049 (894 первичное, 155 ревизионное). ЭКС выполнено у 653 больных без ингибитора (ГА 585, ГВ 68), 47 ЭКС (34 первичное, 13 ревизионное) у больных с ингибиторной формой гемофилии. 211 (192 первичное, 19 ревизионное) ЭТС выполнено у 174 больных без ингибитора (ГА 151, ГВ 23), 6 ЭТС (6 первичное) у больных с ингибиторной формой гемофилии.

Результаты и обсуждение. Перипротезная инфекция при ЭКС у больных без ингибитора развилась у 4,14%, при ингибиторной форме в 11,6%. При ЭТС перипротезная инфекция в 3,13% у больных без ингибитора и у пациентов с ингибиторной формой перипротезитов тазобедренного сустава не было. Асептическая нестабильность компонетов эндопротеза коленного сустава развилась в 5,26% у больных без ингибитора и в 8,82% у больных с ингибиторной формой гемофилии. При ЭТС нестабильность компонентов развилась в 3,13% у больных без ингибитора, у больных с ингибитором нестабильности компонентов ЭТС не было. Перипротезные переломы коленного сустава чаще встречались у больных с ИГ, чем у больных с гемофилией без ингибитора, в 2,94% и 0,89% соответственно. Перипротезный перелом тазобедренного сустава у больных без ингибитора развился в 1,04%.

Заключение. Частота осложнений при эндопротезировании суставов у больных гемофилией выше, чем в общей популяции, что имеет многофакторные причины: длительное поражение суставов (с детства), интра- и послеоперационная кровопотеря больше, более выраженные послеоперационные гематомы и гемартрозы, частые внутривенные введения препаратов факторов свертывания на протяжении всей жизни, приводящие к генерализации кожной флоры и развитию перипротезной инфекции, плохая санация полости рта и наличие нелеченых хронических инфекций назофарингеальной зоны у больных гемофилией. У больных гемофилией при ЭКС осложнения встречаются чаще, чем при ЭТС, что обусловлено высокой частотой и тяжестью поражения у них коленных суставов. У больных с ИГ при ЭКС частота осложнений выше, чем у больных без ингибитора, т.к., несмотря на современные возможности гемостатической терапии препаратами с шунтирующими механизмами действия, гемостаз у больных с ИГ хуже, больше интра- и послеоперационная кровопотери, более выраженные п/о гематомы, чаще требуются внутривенные введения препаратов. Исходное физическое состояние больных с ИГ обычно хуже, чем у больных без ингибитора, т.к. профилактическая терапия у них менее эффективна. Отсутствие осложнений при ЭТС у больных с ИГ обусловлено небольшим количеством ЭТС в данной группе больных.

Зоренко В. Ю., Королева А. А., Полянская Т. Ю., Карпов Е. Е., Садыкова Н. В., Сампиев М. С., Петровский Д. Ю., Мишин Г. В., Голобоков А. В., Хаупшева А. В.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПСЕВДООПУХОЛИ У БОЛЬНОГО ГЕМОФИЛИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Развитие псевдоопухолей является одним из редких осложнений гемофилии. Частота встречаемости составляет 1–2%. Основной этиологической причиной считается наличие гематомы, которая при отсутствии лечения или проведении

гемостатической терапии в недостаточном объеме, трансформируется в псевдоопухоль. Консервативное лечение является успешным только в первой обратимой фазе псевдоопухоли. При необратимой фазе или при возникновении осложнений единственным эффективным методом лечения является только хирургическое вмешательство в объеме экстирпации псевдоопухоли.

Цель работы. Продемонстрировать собственный опыт оперативного лечения гигантской псевдоопухоли средней трети правого плеча у больного ингибиторной формой гемофилии А.

Материалы и методы. Пациент Г., 32 года. Первые проявления гемофилии были отмечены уже в детском возрасте в виде регулярных гемартрозов коленных и тазобедренных суставов и гематом мягких тканей. В возрасте 9 лет вследствие травмы у больного развился нижний парапарез с нарушением функции тазовых органов. В 2010 году в области средней трети правого плеча было отмечено появление небольшой гематомы с последующим значительным увеличением в размерах в течение 10 лет. Заместительная гемостатическая терапия проводилась не в полном объеме. В 2020 году у больного в области данного образования развились множественные изъязвления и свищи с массивным серозно-геморрагическим отделяемым (рис. 1). При обследовании, по данным КТ, в толще двуглавой мышцы плеча было выявлено массивное мягкотканное образование, окруженное капсулой, размерами 106x77x164 мм (рис. 2). По результатам лабораторных исследований был выявлен высокий титр ингибитора к фактору VIII.

Результаты и обсуждение. На фоне заместительной гемостатической терапии эптаког альфа активированным было выполнено оперативное вмешательство в объеме экстирпации псевдоопухоли правого плеча. Гемостатическая терапия проводилась из расчета 120 мкг/кг веса каждые 2 часа. В послеоперационном периоде рана велась полуоткрытым способом с применением вакуумно-аспирационной системы (рис. 3). На 7-е и 13-е сутки после экстирпации псевдоопухоли были отмечены эпизоды кровотечений в области послеоперационной раны, что требовало проведения дополнительных расширенных перевязок раны с выполнением гемостаза путем электрокоагуляции и прошивания сосудов. Пациенту была продолжена заместительная гемостатическая терапия эптаког альфа активированным (rFVIIa, коагил) с постепенным снижением дозы и интервалов введения препарата. Через 22 дня после операции кровотечения не рецидивировали. Пациент был переведен на препарат антиингибиторного коагулянтного комплекса (Фейба) по 3000 МЕ два раза в сутки. Спустя 1,5 мес. после экстирпации псевдоопухоли была выполнена аутодермопластика раны правого плеча (рис. 4).

Заключение. Больным гемофилией необходима ранняя диагностика наличия ингибитора, начиная с первого обращения, и регулярные скрининговые исследования. При ингибиторной форме гемофилии эпизоды кровотечений более длительные и интенсивные, что приводит к тяжелым поражениям опорно-двигательного аппарата. Операция при псевдоопухоли менее травматична и более эффективна на ранних этапах формирования патологического процесса.

Рис. 1. Псевдоопухоль средней трети правого плеча



Рис. 2. КТ правого плеча

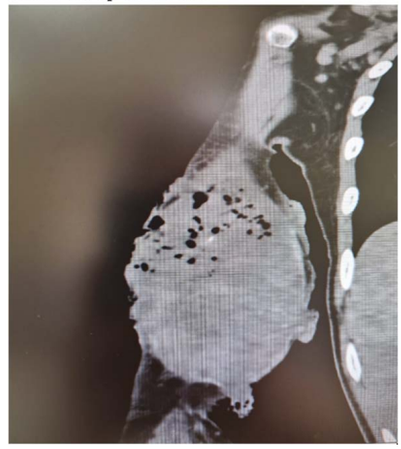


Рис. 3. Аспирационно-вакуумная система

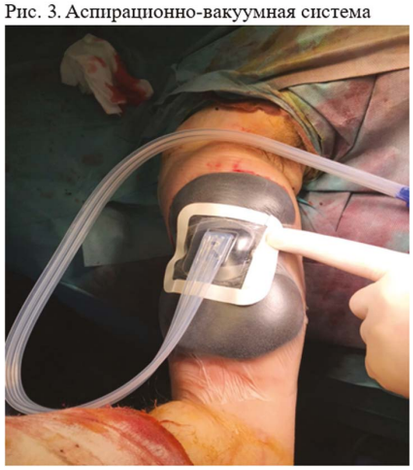


Рис. 4. Состояние после аутодермопластики правого плеча



Камельских Д. В.[1], Коломийченко М. Е.[2]

ПОДБОР КОМПОНЕНТОВ ДОНОРСКОЙ КРОВИ В СЛУЧАЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННОГО КОСТНОГО МОЗГА И/ИЛИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко»

Введение. Трансплантация аллогенного костного мозга и/или аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (далее — алло-ТКМ и ТГСК), как правило, сопровождается трансфузионной терапией. Алло-ТКМ и ТГСК предполагает HLA-совместимость донора и реципиента. Однако гистосовместимость не определяет совместимость донора и реципиента по антигенам групп крови. В настоящее время в нормативных правовых документах отсутствуют правила совместимости компонентов донорской крови при трансфузии реципиенту КМ и ГСК. Кроме того, подбор компонентов донорской крови реципиенту КМ и ГСК является сложной и дорогостоящей процедурой, что ограничивает ее применение повсеместно.

Цель работы. Определить правила совместимости компонентов донорской крови при трансфузии реципиенту КМ и ГСК и разработать схемы трансфузионной поддержки пациентов, перенесших АВ0-несовместимую алло-ТКМ и ТГСК.

Материалы и методы. Использован комплекс методов, включающий изучение и обобщение опыта, методы монографического описания и моделирования, группу аналитических методов. Источниками информации являлись нормативные правовые акты и научные публикации.

Результаты и обсуждение. Настоящее исследование состояло из нескольких этапов. На первом этапе были определены научные публикации и нормативные правовые акты, содержащие информацию о совместимости компонентов донорской крови при трансфузии, в том числе при трансфузии реципиенту КМ и ГСК. В Руководстве Европейского общества по трансплантации костного мозга (The EBMT Handbook Hematopoietic Stem Cell

Transplantation and Cellular Therapies) приведены схемы трансфузионной поддержки пациентов, перенесших АВ0-несовместимую алло-ТКМ и ТГСК, с учетом совместимости донора и реципиента крови по системе АВ0, но без учета групп А2 и А2В. Важной особенностью является выделение определенных периодов в процессе трансплантации: до проведения алло-ТКМ и ТГСК (период I), с момента проведения алло-ТКМ и ТГСК до полного приживления трансплантата (период II), с момента полного приживления трансплантата (период III). В отношении совместимости донора и реципиента крови по резус-принадлежности крови в данном источнике приводятся только общие закономерности. Отдельные элементы совместимости донора и реципиента крови по резус-принадлежности регламентированы в приказе Минздрава России от 20 октября 2020 г. № 1134н, но без учета факта ТКМ и ТГСК. На втором этапе исследования составлены схемы трансфузионной поддержки пациентов, перенесших АВ0-несовместимую алло-ТКМ и ТГСК: 1) с учетом совместимости донора и реципиента крови по системе АВ0 при трансфузиях компонентов крови в различные периоды АВ0-несовместимой алло-ТКМ и ТГСК, в том числе с учетом совместимости групп А2 и А2В (табл. 1); 2) с учетом совместимости по резус-принадлежности донора и реципиента крови при трансфузиях эритроцитсодержащих компонентов крови в различные периоды АВ0-несовместимой алло-ТКМ и ТГСК (табл. 2).

Заключение. Таким образом, проведенное исследование позволило определить правила совместимости компонентов донорской крови при трансфузии реципиенту КМ и ГСК и разработать схемы трансфузионной поддержки пациентов, перенесших АВ0-несовместимую алло-ТКМ и ТГСК.

Таблица 1. Совместимость по системе АВ0 при трансфузиях компонентов крови в различные периоды АВ0-несовместимой алло-ТКМ и ТГСК (в порядке предпочтительности)

Группа крови		Период I			Периоды II и III		
Реципиент КМ и ГСК	Донор КМ и ГСК	Эритроциты	Тромбоциты[1]	Плазма, криопреципитат[2]	Эритроциты	Тромбоциты[1]	Плазма, криопреципитат[2]
0	A	Для группы крови реципиента[3]			0	A, AB[4], O[5]	A, AB
0	B	Для группы крови реципиента[3]			0	B, AB[4], O[5]	B, AB
0	AB	Для группы крови реципиента[3]			0	AB, O[5]	AB
A	AB	Для группы крови реципиента[3]			A, 0	AB, O[5]	AB
B	AB	Для группы крови реципиента[3]			B, 0	AB, O[5]	AB
A	0	Для группы крови реципиента[3]			0	A, AB[4], O[5]	A, AB
B	0	Для группы крови реципиента[3]			0	B, AB[4], O[5]	B, AB
AB	0	Для группы крови реципиента[3]			0	AB, O[5]	AB
AB	A	Для группы крови реципиента[3]			A, 0	AB, O[5]	AB
AB	B	Для группы крови реципиента[3]			B, 0	AB, O[5]	AB
A	B	Для группы крови реципиента[3]			0	AB, O[5]	AB
B	A	Для группы крови реципиента[3]			0	AB, O[5]	AB
A2	0	Для группы крови реципиента[3]			0	A, AB[4], O[5]	A, AB
A2	A	Для группы крови реципиента[3]			0	A, AB[4], O[5]	A, AB
A2	B	Для группы крови реципиента[3]			0	B, AB[4], O[5]	B, AB
A2	AB	Для группы крови реципиента[3]			0	AB, O[5]	AB
0	A2	Для группы крови реципиента[3]			0	A, AB[4], O[5]	A, AB
AB	A2	Для группы крови реципиента[3]			0	AB, O[5]	AB
B	A2	Для группы крови реципиента[3]			0	AB, O[5]	AB
A	A2	Для группы крови реципиента[3]			0	A, AB[4], O[5]	A, AB
A2B	AB	Для группы крови реципиента[3]			0, B	AB, O[5]	AB
A2B	0	Для группы крови реципиента[3]			0	B, AB[4], O[5]	AB
A2B	A	Для группы крови реципиента[3]			0	AB, O[5]	AB
A2B	B	Для группы крови реципиента[3]			B, 0	AB, O[5]	AB
0	A2B	Для группы крови реципиента[3]			0	B, AB[4], O[5]	AB
AB	A2B	Для группы крови реципиента[3]			0, B	AB, O[5]	AB
A	A2B	Для группы крови реципиента[3]			0	AB, O[5]	AB
B	A2B	Для группы крови реципиента[3]			0, B	AB, O[5]	AB

Примечание:
1 — допускается трансфузия неидентичного по системе АВ0 концентрата тромбоцитов, полученного с использованием добавочного раствора реципиенту с любой группой крови;
2 — допускается трансфузия неидентичного по системе АВ0 криопреципитата реципиенту с любой группой крови;
3 — в соответствии с приказом Минздрава России от 20 октября 2020 г. № 1134н;
4 — полученные методом афереза;
5 — полученные из единицы крови.

Таблица 2. Совместимость по резус-принадлежности при трансфузиях эритроцитсодержащих компонентов крови в различные периоды АВ0-несовместимой алло-ТКМ и ТГСК (в порядке предпочтительности)

Антигены эритроцитов*		Период I	Период II	Период III
Реципиент КМ и ГСК	Донор КМ и ГСК			
D	D	D, dd	D, dd	D, dd
D	dd	D, dd	dd	dd
dd	D	dd	dd	dd
dd	dd	dd	dd	dd
CC	CC	CC	CC	CC
CC	Cc	CC	CC	CC
CC	cc	CC	CC	cc, Cc
Cc	CC	Cc, CC, cc	CC	CC
Cc	Cc	Cc, CC, cc	Cc, CC, cc	Cc, CC, cc
Cc	cc	Cc, CC, cc	cc, Cc	cc, Cc
cc	CC	cc, Cc	cc, Cc	CC
cc	Cc	cc, Cc	cc, Cc	Cc, cc
cc	cc	cc, Cc	cc, Cc	cc, Cc
EE	EE	EE, Ee	EE, Ee	EE, Ee
EE	Ee	EE, Ee	EE, Ee	EE, Ee
EE	ee	EE, Ee	EE, Ee	ee
Ee	EE	Ee, EE, ee	EE, Ee	EE, Ee
Ee	Ee	Ee, EE, ee	Ee, EE, ee	Ee, EE, ee
Ee	ee	Ee, EE, ee	ee	ee
ee	EE	ee	ee	EE, Ee
ee	Ee	ee	ee	Ee, ee, EE
ee	ee	ee	ee	ee

Примечание:
* — при наличии D^{weak} и/или $D^{parcial}$ у донора и/или реципиента КМ и ГСК:
- совместимость в периоде I определяется в соответствии с резус-принадлежностью реципиента КМ и ГСК в соответствии с приказом Минздрава России от 20 октября 2020 г. № 1134н,
- совместимость в периодах II, III определяется аналогично резус-принадлежности dd.

Капорская Т. С., Петрова Л. М., Князюк Н. Ф., Касьянова А. Д.

ПРИМЕНЕНИЕ ЦИКЛА PDCA В СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОТДЕЛЕНИЯ ГЕМАТОЛОГИИ. ОПЫТ ГБУЗ ИОКБ

ГБУЗ Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница

Введение. В государственном бюджетном учреждении здравоохранения Иркутской ордена «Знак Почета» областной клинической больнице (ГБУЗ ИОКБ) в течение трех лет реализовывается проект по внедрению международного стандарта ISO 9001:2015. Отделение гематологии в числе пилотных отделений вступило в данный проект и в основе его реализации использовало цикл PDCA.

Цель работы. Представить опыт гематологического отделения ГБУЗ ИОКБ по совершенствованию деятельности за счет применения цикла PDCA. Практика универсальна и может быть полезной в целом для учреждений (отделений) здравоохранения, которые стремятся к повышению качества и безопасности медицинской деятельности.

Материалы и методы. База исследования — гематологическое отделение ГБУЗ ИОКБ. В качестве данных для анализа положительного эффекта применения цикла PDCA были использованы результаты внутренних и внешних аудитов.

Результаты и обсуждение. Совершенствование деятельности отделения гематологии основывалось на применении известной модели непрерывного совершенствования процесса (CPI) — цикл PDCA, который известен под двумя другими названиями: цикл Шухарта и цикл Деминга. Применении данного цикла реализовано через следующие стадии:

Планировать — plan — была разработана общая процессная модель, в которой процессы оказания медицинской помощи по профилю гематология занимают особое место. Эти процессы

не прекращались даже тогда, когда вся больница была перепрофилирована под COVID-19. Была утверждена маршрутизация пациентов для оказания плановой, неотложной и экстренной медицинской помощи.

Делать — do — в деятельности в обязательном порядке стали применяться стандартные операционные процедуры, благодаря которым снизилось время выполнения медицинских процедур по профилю гематология.

Проверять — check — были проанализированы чек-листы и определены зоны, требующие особого внимания для совершенствования деятельности отделения.

Корректируй — act — для реализации непрерывного совершенствования в отделении гематологии было принято решение действовать, основываясь на результатах этапа проверки, т.е. если изменение было успешным, его включают в более широкие изменения, если нет, необходимо пройти данный цикл еще раз, используя другой план.

Заключение. 2–4 декабря 2019 года в ходе сертификационного аудита независимыми аудиторами из Ассоциации по сертификации «Русский Регистр» было подтверждено, что СМК гематологического отделения соответствует требованиям международного стандарта ISO 9001. Кроме того, результатом применения цикла PDCA в отделении гематологии стало повышение коэффициента удовлетворенности до 0,9, по результатам социологического опроса; снижение количества дефектов оказания медицинской помощи до минимума, снижение штрафов страховых компаний в 2 раза.

Карпенко Д. В., Бигильдеев А. Е.

НАЛИЧИЕ ИММУНОГЕННОГО МАРКЕРА В NES+ МСК НЕ ПРЕПЯТСТВУЕТ ФОРМИРОВАНИЮ КРОВЕТВОРНОЙ ТЕРРИТОРИИ У ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ МЫШЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Известно, что стволовые клетки волосяного фолликула, мышечные сателлитные клетки и кроветворные стволовые клетки обладают иммунными привилегиями. Возможно, это эволюционно обусловленное свойство покоящихся стволовых клеток организмов взрослых млекопитающих. Считается, что мезенхимные стволовые клетки (МСК) костного мозга (КМ) не обладают этим свойством, хотя мультипотентные мезенхимные стромальные клетки, будучи потомками МСК, обладают иммунопривилегированностью при условии отсутствия индукции дифференцировки или активации цитокинами.

Цель работы. Разработка модели для изучения взаимодействия МСК с иммунной системой в условиях, близких к нативным, а также проверка гипотезы, обладают ли Nes+ МСК костного мозга мыши иммунными привилегиями.

Материалы и методы. В работе использовали модель эктопических очагов кроветворения под капсулой почки. КМ линии трансгенных мышей Nes-GFP имплантировали в виде фрагмента ткани под капсулу почки изогенным иммунокомпетентным реципиентам (n=8). Линия Nes-GFP характеризуется присутствием зеленого флуоресцентного белка под промотором гена Nes, что обеспечивает флуоресцентный иммуногенный маркер для Nes+ МСК. Через 42 дня оценивали наличие эктопического очага кроветворения. Часть сформированных очагов (n=4) была ретрансплантирована под капсулу почки вторичным реципиентам. Остеогенную активность предшественников стромы оценивали по наличию новообразованной костной раковины. Наличие GFP+ клеток в первичных и вторичных очагах оценивали с помощью FACS-анализа.

Результаты и обсуждение. Несмотря на давление иммунитета, через 42 дня в местах имплантации КМ были обнаружены первичные очаги (n=7). Вторичные очаги сформировались не во всех случаях (n=2) и были дефектными. Согласно современным представлениям иммунная система первичных реципиентов должна была устранить GFP+ клетки, включая все Nes+ МСК. В этом случае образование первичных очагов было бы сомнительным, а вторичные очаги не должны были образовываться. К сожалению, результаты проточной цитофлуориметрии не позволяют сделать вывод о наличии или отсутствии в очагах GFP+ клеток в силу высокой автофлуоресценции клеток очагов. Этот ключевой аспект для данной экспериментальной модели находится в процессе оптимизации. Nes+ МСК — единственная субпопуляция МСК, для которой показана способность формировать кроветворное микроокружение *in vivo*. Результаты предполагают, что Nes+ МСК выживают, пролиферируют и дифференцируются, несмотря на экспрессию иммуногенного маркера. Возможны и другие интерпретации полученных результатов. Например, результаты могут указывать на то, что очаги были сформированы не только МСК или что МСК, которые не экспрессируют Nes, участвовали в образовании очагов.

Заключение. В результате работы была отработана схема для изучения взаимодействия МСК и иммунной системы. Результаты эксперимента могут иметь различные объяснения, однако любое из них входит в противоречие с текущим преставлением о физиологии МСК. Таким образом, поднимаются ключевые вопросы об определении и функциях МСК, а также их иммунном статусе.

Работа поддержана грантом РНФ № 22-25-00459

Клясова Г. А.[1], Мальчикова А. О.[1], Молчанова И. В.[2], Кутцевалова О. Ю.[3], Масчан М. А.[4], Ветохина А. В.[5], Черненькая Т. В.[6], Звездкина Г. С.[7], Хорева О. Е.[8], Крайнова Л. Е.[9], Шушурина С. Е.[10]

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ *CANDIDA* SPP., ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЯМИ И БЕЗ ОПУХОЛЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ: РЕЗУЛЬТАТЫ 15-ЛЕТНЕГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]Областная клиническая больница г. Челябинска, [3]Областной клинико-диагностический центр, г. Ростов-на-Дону, [4]ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, [5]Областная клиническая больница, г. Иркутск, [6]НИИ СМП им. Склифосовского, [7]Алтайская краевая клиническая больница, [8]АБУ «Сургутская окружная клиническая больница», [9]Городская клиническая больница № 2, г. Новосибирск, [10]Областная больница им. Калинина, г. Самара

Введение. Успехи современной программной химиотерапии опухолей системы крови сопряжены с развитием тяжелых инфекционных осложнений, в число которых входит инвазивный кандидоз. Тяжелое течение и высокая летальность при этой инфекции по-прежнему остаются актуальной проблемой современной клинической гематологии. Общей тенденцией последних лет является увеличение числа нечувствительных к противогрибковым препаратам изолятов *Candida* spp. и формирование новых механизмов резистентности.

Цель работы. Оценить чувствительность к азолам и эхинокандинам среди *Candida* spp., выделенных из крови и других стерильных локусов от больных с опухолями и без опухолей системы крови.

Материалы и методы. Многоцентровое проспективное исследование было проведено с 2005 по 2019 г. В анализ было включено 569 *Candida* spp., выделенных из стерильных локусов от больных с опухолями и без опухолей системы крови с инвазивным кандидозом (ИК) из 10 центров России. Идентификация *Candida* spp. была проведена методом MALDI-TOF MS на анализаторе Microflex (Bruker Daltonics, Германия) в лаборатории клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Определение минимальной

подавляющей концентрации (МПК) флуконазола, вориконазола, каспофунгина, анидулафунгина проводили с использованием метода микроразведений в бульоне RPMI-1640 (Sigma Aldrich, США) в соответствии с требованиями Института клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI M27 2017). Интерпретацию результатов чувствительности проводили согласно критериям CLSI M60 (2020 г.) для всех изолятов, кроме *C. auris*, и критериям Центра по контролю и профилактике инфекционных заболеваний (CDC) — для *C. auris*. В каждое исследование были включены контрольные штаммы *C. parapsilosis* ATCC22019 и *C. albicans* ATCC90028.

Результаты и обсуждение. Всего было получено 569 *Candida* spp. (233 от больных с опухолевыми заболеваниями системы крови, 336 от больных без опухолевых заболеваний системы крови, 488 из крови, 81 из других стерильных локусов). Видовое распределение возбудителей ИК было представлено 15 видами, из которых 40,2% *C. albicans* (n=229), 23% *C. parapsilosis* (n=131), 8,4% *C. glabrata* (n=48), 7,4% *C. krusei* (n=42), 7,4 *C. tropicalis* (n=42), 3,9% *C. guilliermondii* (n=22), 2,8% *C. pelliculosa* (n=16), 2,1% *C. lusitaniae* (n=12), 1,9% *C. auris* (n=11), 1,2% *C. kefyr* (n=7), 0,7% *C. lipolytica* (n=4), 0,4% *C. dubliniensis* (n=2), 0,2% *C. orthopsilosis* (n=1), 0,2% *C. methapsilosis* (n=1), 0,2% *C. fabianii* (n=1). Чувствительность (МПК50/МПК90/% чувствительных изолятов) основных возбудителей ИК и *C. auris* представлена в таблице. Резистентность к флуконазолу была выявлена у 57 (10%) *Candida* spp. (20 *C. albicans*, 18 *C. parapsilosis*, 14 *C. glabrata*, 11 *C. auris*, 3 *C. tropicalis*, 1 *C. guilliermondii*) и к вориконазолу у 41 (7.2%) изолята (20 *C. albicans*, 11 *C. auris*, 4 *C. tropicalis*, 3 *C. krusei*, 2 *C. parapsilosis*, 1 *C. guilliermondii*). Включая изоляты с природной резистентностью, сниженная чувствительность к флуконазолу была получена у 99 (17,4%) *Candida* spp., к вориконазолу — у 89 (15,6%) изолятов. Приобретенная резистентность к анидулафунгину была обнаружена у 12 (2,1%) изолятов (4 *C. guilliermondii*, 3 *C. parapsilosis*, 2 *C. glabrata*, 2 *C. auris*, 1 *C. krusei*), к каспофунгину — у 21 (3.7%) *Candida* spp. (8 *C. guilliermondii*, 4 *C. krusei*, 3 *C. parapsilosis*, 3 *C. auris*, 2 *C. glabrata*, 1 *C. lusitaniae*).

Заключение. Доля резистентных к флуконазолу и вориконазолу *Candida* spp. была высокой (10% и 7,2% соответственно). Резистентность к эхинокандинам не превышала 3% и была детектирована среди *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. auris* и *C. glabrata*.

Таблица. *In vitro* активность азолов и эхинокандинов среди *Candida* spp.

Candida spp.	$МПК_{50}/МПК_{20}$/% чувствительных изолятов			
	Каспофунгин	Анидулафунгин	Вориконазол	Флуконазол
C. albicans (229)	0,016/0,064/100	0,008/0,032/99,6	0,032/0,5/87,3	0,25/4/88,6
C. parapsilosis (131)	0,25/0,5/95,4	0,125/0,5/95,4	0,032/0,25/87	0,5/16/82,4
C. glabrata (48)	0,016/0,125/93,8	0,016/0,125/95,8	0,064/2/н.о.	8/64/*
C. tropicalis (42)	0,008/0,64/100	0,008/0,032/100	0,032/0,25/88,1	0,25/2/90,5
C. krusei (42)	0,064/0,5/78,6	0,032/0,25/90,5	0,064/1/83,3	32/64/п.р.
C. guilliermondii (22)	0,5/16/63,6	0,5/8/77,3	0,064/0,25/95,5	1/4/95,5
C. auris (11)	0,032/4/72,7	0,016/4/81,8	64/64/0	64/256/0

Примечание: н.о. — не определено, п.р. — природная резистентность, *— чувствительные дозозависимые 70,8%

Коробкин А. В.[1], Кобзев В. В.[2]

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЛЕЙКОЗАМИ И ЛИМФОМАМИ В ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА ПЕРИОД 2011–2020 ГОДОВ

[1]ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», [2]Тюменский государственный медицинский университет

Введение. Социально-экономическая проблема онкогематологических заболеваний особенно актуальна в период пандемии COVID-19, так как происходит реорганизация здравоохранения и перераспределение ресурсов. При этом лечение лейкозов и лимфом требует по-прежнему больших материальных затрат.

Цель работы. Оценить динамику заболеваемости лейкозами и лимфомами в Челябинской области за последние 10 лет.

Материалы и методы. Исследованы статистические данные по заболеваемости за 2011–2020 годы, полученные из открытых источников ГБУЗ «ЧОМИАЦ». Данные представлены в расчете на 100 000 населения.

Результаты и обсуждение. Средний показатель общей заболеваемости за 10 лет составил 20,1. Прирост данного показателя — 3,8 с 2011 г.

Анализ по нозологическим формам:

1. Лимфома Ходжкина. Показатель заболеваемости составил 2,4 без прироста за 10 лет.

2. Неходжкинская лимфома и другие злокачественные новообразования лимфоидной ткани. Показатель заболеваемости составил 7,3 за 10 лет. Максимальное значение (9,6) отмечено в 2019 г. Прирост показателя составил 3,8.

3. Множественная миелома. Средний показатель заболеваемости составил 2,8. Максимальное значение 4,6 пришлось на 2019 г. Прирост показателя — 1,3. Таким образом, заболеваемость множественной миеломой увеличилась более чем в 1,5 раза за 10 лет. В 2020 году (период пандемии) отмечено значимое снижение показателя заболеваемости с 4,6 в 2019 г. до 3,6 в 2020 г.

4. Острый лимфобластный лейкоз. Средний показатель заболеваемости за данный период составил 1,4. Максимальное значение 1,8 приходится на 2012 и 2019 гг. Динамика показателя волнообразная, без существенного прироста за анализируемый период, но с некоторым снижением показателя в 2020 г. — от 1,8 в 2019 г. до 1,4 в 2020 г.

5. Хронический лимфолейкоз. Средний показатель заболеваемости составил 2,9. Максимальное значение зафиксировано в 2019 году (1,8). Показатель заболеваемости имеет волнообразный характер, без прироста, но с некоторым снижением в 2020 году (1,4).

6. Острые миелоидные лейкозы. Средний показатель заболеваемости составил 1,1. Прирост показателя составил 0,4. Отмечается повышение заболеваемости последние 4 года.

7. Хронический миелолейкоз. Средний показатель заболеваемости составил 0,9. При этом максимальное значение (1,4) приходится на 2019 г. Прирост показателя отмечался с 2017 по 2019 г. и со снижением показателя в 2020 г. — с 1,4 в 2019 до 0,9 в 2020 г.

8. Другие острые лейкозы. Средний показатель заболеваемости за последние 10 лет составил 0,9. Показатель вел себя волнообразно.

9. Другие лейкозы, в том числе неуточненный. Средний показатель заболеваемости на 100 000 населения составил 0,5 со снижением его за последние 10 лет.

Заключение. Общая заболеваемость онкогематологическими заболеваниями увеличилась на 3,8 на 100 000 населения за 2011–2020 гг. Увеличение за счет неходжкинских лимфом (+67% за 10 лет), множественной миеломы (+62%, и значительный прирост за последние 5 лет), острых миелоидных лейкозов (+36%). По остальным нозологическим формам прироста заболеваемости не выявлено. Мы считаем, что необходимо отдельно изучить влияние пандемии COVID-19 на заболеваемость и смертность от гематологических заболеваний.

Королева Д. А., Рогожкина Д. С., Габеева Н. Г., Щекина А. Е., Бидерман Б. В., Абрамова Т. В., Обухова Т. Н., Ковригина А. М., Двирнык В. Н., Судариков А. Б., Галстян Г. М., Звонков Е. Е., Паровичникова Е. Н.

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ У БОЛЬНОГО ЛИМФОМОЙ ИЗ КЛЕТОК МАНТИИ (ЛКМ) С ГИПЕРЛЕЙКОЦИТОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Наиболее сложной терапевтической группой больных ЛКМ являются пожилые коморбидные пациенты с гиперлейкоцитозом, особенно в сочетании с факторами неблагоприятного прогноза (ФНП): комплексный кариотип, делеция

17p13, мутации в гене TP53. Для данной группы больных терапия на сегодня окончательно не разработана. Проведение стандартной интенсивной ХТ осложняется из-за тяжелой коморбидности пожилых пациентов. Применение ритуксимаба у больных с гиперлейкоцитозом ограничено из-за высокой вероятности развития тумор-лизис синдрома, монотерапия ибрутинибом нередко приводит к дальнейшему повышению лейкоцитов. Как возможную опцию в рамках этой сложной клинической ситуации можно рассматривать комбинацию ибрутиниба и венетоклакса (IVen). Ранее ибрутиниб в сочетании с венетоклаксом уже применялся для лечения больных в рецидиве ХЛЛ (P. Hillmen, 2020). Результаты применения данной комбинации в первой линии терапии ЛКМ неизвестны. Новой опцией для этих больных ЛКМ является использование ингибиторов БТК в первой линии с дальнейшей CAR-T клеточной терапией, что также может быть перспективно для этой группы (K. Maddocks, 2021).

Цель работы. Продемонстрировать описание клинического случая лечения пожилого больного с гиперлейкоцитозом 978 тыс/мкл и ФНП комбинацией Iven.

Материалы и методы. Пациент М., 68 лет, был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с направительным диагнозом острый лейкоз. При поступлении был выявлен гиперлейкоцитоз 978 тыс./мкл, анемия (55 г/л), тромбоцитопения (30 тыс./мкл). По данным КТ ОБП была выявлена спленомегалия 280 х 220 х 180 мм. По результатам ИФТ клеток к/м была выявлена популяция В-лимфоцитов с иммунофенотипом $CD19^{+}CD5^{+}CD23^{-}$. При проведении СЦИ и FISH исследований определялся КК, t(11;14)(q13;q32), подтверждающая диагноз ЛКМ, а также del 17p13 и 13q14. Методом NGS мутаций в гене TP53 выявлено не было.

Результаты и обсуждение. Пациенту было проведено 2 сеанса лейкоцитафереза, предфаза (ЦФ 200 мг/м^2 и дексаметазон 10 мг/м^2), что позволило снизить количество лейкоцитов до 500 тыс./мкл. С 3-го дня была начата терапия ибрутинибом в дозе 280 мг/сутки и венетоклаксом в дозе 50 мг/сутки. На 2-й день применения схемы Iven количество лейкоцитов составило 0,7 тыс./мкл и было отмечено выраженное уменьшение селезенки. На фоне опухолевого распада развился тумор-лизис синдром. В течение 5 дней пациент находился в ОРиИТ, где проводилась НИВЛ, гемодиализ. На фоне проводимой терапии состояние пациента было стабилизировано, что позволило возобновить терапию ибрутинибом в дозе 280 мг/сутки и венетоклаксом в дозе 100 мг/сутки. Через 7 дней терапии количество лейкоцитов составило 2,5 тыс./мкл, нейтрофилов 70%, тромбоцитов 90 тыс./мкл, гемоглобина 95 г/л. По данным ИФТ клеток крови, моноклональная популяция В-лимфоцитов составила 4%. Учитывая наличие ФНП (КК, del17p13), пациенту планируется проведение CAR-T клеточной терапии.

Заключение. Применение комбинации Iven в первой линии продемонстрировало высокую эффективность у больного ЛКМ старше 60 лет с гиперлейкоцитозом и ФНП. Для пожилых больных использование CAR-T клеточной терапии в первой линии является рациональной и оправданной опцией.

Кочнева О. Л.[1], Кислова М. И.[2], Желнова Е. И.[1], Петренко А. А.[2], Барях Е. А.[1], Яцков К. В.[1], Дмитриева Е. А.[2], Мисюрина Е. Н.[1], Никитин К. Е.[3], Васильева Е. Ю.[4], Самсонова И. В.[1], Птушкин В. В.[2], Баранова А. В.[5], Никитин Е. А.[2]

COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ: МОСКОВСКОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

[1]Городская клиническая больница № 52, Москва, Россия, [2]ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Россия, [3]Московский физико-технический институт (МФТИ), факультет радиотехники и кибернетики, Москва, Россия, [4]ГБУЗ ГКБ им. И.В. Давыдовского, Москва, Россия, [5]Школа системной биологии, Университет Джорджа Мейсона, Фэрфакс, Вирджиния, США

Введение. Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — гемобластоз, протекающий с выраженным вторичным иммунодефицитом, ассоциированным с тяжелыми сопутствующими инфекциями и высокой смертностью. Так, пандемия COVID-19 представляет собой особенную проблему для пациентов с ХЛЛ и их врачей.

Цель работы. Проанализировать факторы, связанные с тяжелым течением COVID-19, и эффекты различных схем лечения у пациентов с ХЛЛ.

Материалы и методы. Исследование включает ретроспективную когорту из 156 пациентов с ХЛЛ с диагнозом COVID-19, постоянно наблюдающихся в Московском городском гематологическом центре ГКБ им. С.П. Боткина (табл.). В период с 1 марта 2020 по 1 февраля 2021 г. пациенты, положительные по SARS-CoV-2 при исследовании методом ПЦР или с диагностическими критериями по КТ, были госпитализированы в различные московские больницы. Среди них большинство (n=88, 52,4%) получали лечение COVID-19 в ГКБ № 52. Контрольную группу составили сопоставимые по полу и возрасту пациенты без онкогематологических заболеваний, получающие терапию COVID-19 в ГКБ № 52.

Результаты и обсуждение. При сравнении пациентов с ХЛЛ и группы контроля было установлено, что первые с большей вероятностью будут иметь тяжелое течение COVID-19, при этом уровень ИЛ-6 в данной группе выступает в качестве биомаркера тяжести заболевания (p=0,0359, при включении всех значимых параметров в многовариантный анализ). Так, пациенты с ХЛЛ имели значимо худшие показатели поражения легких по КТ (p=0,01), шкале NEWS (p<0,0001). Клинически в данной группе было отмечено большее число переводов в отделение интенсивной терапии (p=0,0091) и большая смертность, 28,9% против 14% контрольной группы (p=0,0018). Наконец, пациенты с ХЛЛ значимо меньше отвечали критериям сероконверсии, чем контрольная группа (p=0,042). У 10 пациентов с ХЛЛ были отмечены повторные эпизоды с летальностью 20%. Общая выживаемость не различалась между пациентами, получавшими монотерапию ибрутинибом (p=0,7244), антителами к CD20+/- химиотерапию (p=0,3065). Однако сравнение пациентов, получающих терапию

Таблица. Характеристика пациентов

Характеристика	Медиана (разброс)
Возраст, лет	66 (39–90)
Число предыдущих линий терапии	1 (0–5)
Число коморбидностей на момент диагноза COVID-19	2 (0–7)
Характеристика	**Результат (%)**
Пол	
Мужчины	95 (60.9)
Женщины	61 (39.1)
Диагноз	
ХЛЛ	154 (98.7)
ЛМЛ	1 (0.6)
Трансформация Рихтера	1 (0.6)
Стадия по Binet на момент диагноза COVID-19*	
A	49 (31.4)
B	55 (35.3)
C	42 (28.5)
Делеция 17p	20/59 (33.9)
Статус терапии на момент диагноза COVID-19	
Не получал лечение	51 (32.7)
Ранее получал лечение, в настоящий момент не получает	22 (14.1)
В настоящий момент получает химио/иммунотерапию	27 (17.3)
В настоящий момент получает терапию BTK/BCL2 ингибиторами	55 (35.2)
Прогрессия на терапии BTK/BCL2 ингибиторами	12/55 (21.8)
Данные отсутствуют	1
Лечение на момент диагноза COVID-19	81 (51.9)
Химиотерапия	6
Антитела к CD20 в монотерапии	7
BTK ингибиторы в монотерапии	39
Ибрутиниб и ритуксимаб	2
Ибрутиниб и венетоклакс	5
Ибрутиниб, венетоклакс и ритуксимаб	1
Ибрутиниб, венетоклакс и обинутузумаб	4
Ибрутиниб, флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб	1
Венетоклакс в монотерапии	1
Венетоклакс и обинутузумаб	2
Бендамустин и ритуксимаб	6
Флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб	1
Алкилирующий агент +/- стероид и ритуксимаб***	4
Бендамустин и ритуксимаб	1
Хлорамбуцил и обинутузумаб	1
Гипогамма-глобулинемия (IgG<5г/л)	43/106 (40.6)

ХЛЛ, с группой, не получающей терапию, показало существенные различия (p=0,0011, рис. 1), которые потеряли свое значение перед фактором коморбидности (p=0,0497) в многовариантном анализе. Глюкокортикоиды существенно не изменили результаты лечения, тогда как использование антицитокиновых соединений имело преимущество у пациентов с поражением легких, отвечающим критериям КТ 0–1 (p=0,0252, рис. 2). В заключение стоит отметить, что пациенты с ХЛЛ имели значительно более низкий уровень IgG по сравнению с контрольной группой (p<0,0001). Показатели плато 147,9 и 73,48 Ед/мл для контрольной группы и пациентов с ХЛЛ соответственно (рис. 3).

Заключение. Вероятно, иммунодефицит, присущий ХЛЛ, влияет на результаты терапии COVID-19 в большей степени, чем лечение. Наши данные свидетельствуют о необходимости реорганизации здравоохранения для пациентов с ХЛЛ. Требуется введение эффективных противовирусных препаратов на ранних этапах развития COVID-19 у пациентов с ХЛЛ в условиях дневного стационара, а также разработка адаптированного протокола вакцинации.

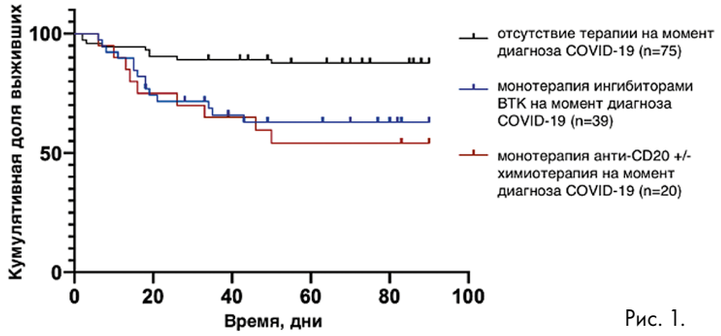


Рис. 1.

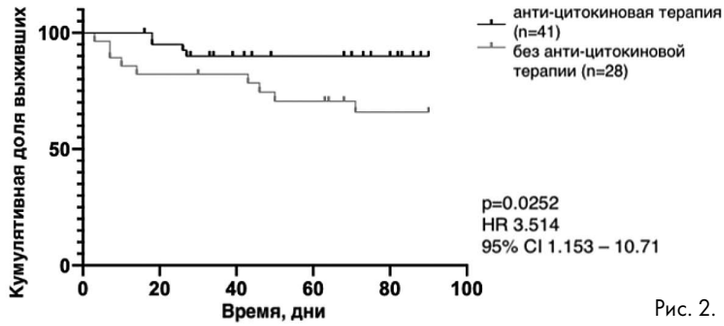


Рис. 2.

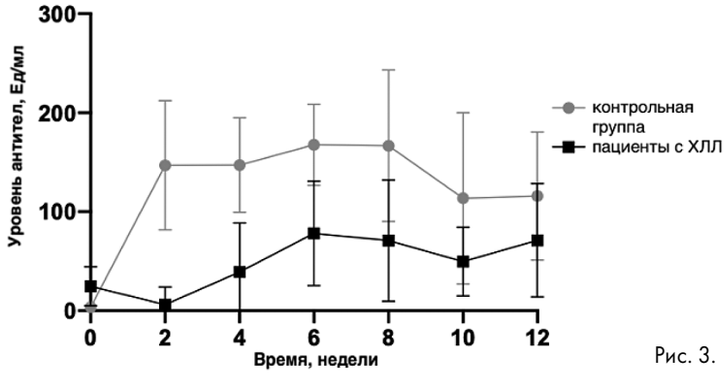


Рис. 3.

Куга П. С., Бакин Е. А., Кучер М. А., Эстрина М. А., Барышев Б. А., Певцов Д. Э., Зубаровская Л. С., Кулагин А. Д.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАЗОВОЙ ДОЗЫ ЭРИТРОЦИТСОДЕРЖАЩИХ КОМПОНЕНТОВ КРОВИ ДЛЯ ТРАНСФУЗИИ У ДЕТЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ, ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ И НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. Трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови (ЭСК) — важный элемент заместительной терапии у детей с онкологическими, гематологическими и наследственными заболеваниями на этапе обследования, проведения полихимиотерапии (ПХТ) и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).В трансфузиологическом сообществе нет единого подхода к выбору и оценке эффективности разовой трансфузии ЭСК у детей, что может повышать риск развития посттрансфузионных осложнений и волемических нарушений.

Цель работы. Построение модели прогнозирования прироста гемоглобина (Hb) от разовой трансфузии ЭСК у детей с онкологическими, гематологическими и наследственными заболеваниями.

Материалы и методы. С декабря 2018 по сентябрь 2020 г. в Клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой были оценены 753 трансфузии ЭСК у 175 пациентов в возрасте от 3 месяцев до 11 лет (медиана 4 года), 109 мальчиков и 66 девочек, с массой тела от 5 до 30 кг. Трансфузионная среда — эритроцитная взвесь (ЭРВ) облученная лейкоредуцированная. Показанием к трансфузиям являлась анемия средней и тяжелой степени тяжести, без достоверных признаков геморрагического синдрома в период обследования, ПХТ и ТГСК. При построении регрессионной модели был использован метод LASSO. Для начального множества независимых переменных были выбраны возраст, пол, диагноз, вид терапии, вид органомегалии, день от момента заготовки трансфузионной среды, индекс массы тела, площадь поверхности тела, температура, начальный уровень Hb и объем трансфузии, отнесенный к массе тела. В качестве зависимой переменной использован прирост Hb. Регуляризирующим показателем было принято максимальное значение, обеспечивающее ошибку, превышающую минимальное значение не более чем на одно стандартное отклонение. В итоговую модель были включены возраст, наличие МДС или ЮММЛ, гепатоспленомегалии, избытка массы тела и фебрильной лихорадки. Среднеквадратическая ошибка предсказания по итогам кросс-валидации при этом составила 5,8 г/л. Расчет проводился средствами пакета glmnet языка программирования R, версии 3.7.

Результаты и обсуждение. В 100% случаев при трансфузии ЭСК не было посттрансфузионных реакций и осложнений. У детей до 1 года в 23,5% (n=16) отмечался избыточный прирост уровня Hb (от 31 г/л). Из них в 62,5% (n=10) после трансфузий отмечалось снижение СКФ максимально на 22% от исходного уровня. В группе старше года в 11,8% (n=81) был выявлен избыточный прирост Hb. В данной группе СКФ уменьшалась в 49,4% случаев (n=40) максимально на 30,6% от исходных значений. Основываясь на полученных данных, был определен коридор «эффективность — безопасность» возможного прироста Hb (10–30 г/л) от разовой трансфузии ЭСК. В настоящее время осуществляется построение прогностической модели прироста Hb от разовой трансфузии ЭСК у детей (86 ЭРВ у 32 пациентов). Создан интерфейс онлайн-калькулятора дозы ЭСК. Предварительные расчетные данные при использовании калькулятора в 94% случаев позволяют спрогнозировать прирост Hb, что создает предпосылки к повышению безопасности трансфузии.

Заключение. Создание прогностической модели прироста Hb позволит эффективно и безопасно осуществлять коррекцию анемии у детей.

Кудинов А. В.[1], Момот А. П.[1], Царигородцева Н. О.[2]

ИЗУЧЕНИЕ УСЛОВИЙ ПРОБОПОДГОТОВКИ ДЛЯ АНАЛИЗА СОДЕРЖАНИЯ ЭКСТРАКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ (EVS) В ПЛАЗМЕ КРОВИ

[1]Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. Исследования в области гемостаза все чаще обращаются к методу проточной цитофлуориметрии. Это относительно молодой метод, для которого до сих пор проведение пробоподготовки не вполне стандартизировано. При анализе состава экстраклеточных везикул (EVs) в плазме крови исследуют лишенную тромбоцитов плазму. Однако нет данных о том, как меняются показатели оценки EVs в зависимости от способа получения безтробоцитарной плазмы и особенностей ее замораживания.

Цель работы. Определение оптимальных условий для получения и заморозки безтромбоцитарной плазмы крови при анализе содержания EVs.

Материалы и методы. Кровь 20 добровольцев собирали в пробирки с 0,32% цитратом натрия и обрабатывали в течение 1 часа после ее забора. Обработку образцов проводили в первом случае последовательным центрифугированием в три этапа, каждый по 15 мин при 2500 g, с переносом из этапа в этап верхнего слоя (3/4 объема) после каждой процедуры. Во втором случае кровь центрифугировалась однократно при 3000 g в течение 20 мин. Образцы для оценки влияния режима заморозки делили на 2 части: в первом случае замораживали при –70 °С, во втором — при температуре жидкого азота (–176 °С), далее все образцы хранили при –70 °С. В день анализа образцы размораживали при +37 °С с последующим центрифугированием при 3000 g в течение 10 мин. Фенотипирование EVs в полученном супернатанте проводили с помощью смеси конъюгированных с флуорофором антител против маркеров тромбоцитов (анти-CD41-PC7, клон HIP8, Beckman Coulter) и эритроцитов (анти-CD 235a, клон 6A7M, Biolegend), эндотелия (анти-CD144-APC, клон BV13, eBioscience) и лейкоцитов (анти-CD45-APC-A750, клон J33, Beckman Coulter). События относили к внеклеточным везикулам по размеру (0,1–1,0 мкм). Для этого строили гейт, используя набор микрогранул для калибровки с размером 0,1, 0,2, 0,5 и 1,0 мкм (Flow Cytometry Sub-micron Particle Size Reference Kit, Thermofisher). Данные представлялись в виде медианы (Q1;Q3), сравнение между группами проводили, используя критерий Манна – Уитни.

Результаты и обсуждение. Однократное центрифугирование давало более высокий уровень EVs в сравнении с центрифугированием в три этапа как для тробоцитарных EVs (1754 соб/мкл (1195;9) против 328 соб/мкл (178;1048) соотвтетственно, p=0,01), так и для EVs эритроцитарного происхождения (154 соб/мкл (80;179) против 58 соб/мкл (31;74), p<0,05). Замораживание в жидком азоте давало более низкие концентрации EVs, чем в случае замораживании при –70 °С (271 соб/мкл (268;529) против 704 соб/мкл (555;712) p<0,05, и 28 соб/мкл (20;36) против 53 соб/мкл (37;123), p<0,05) для тробоцитарных и эритроцитарных EVs соответственно. Аналогичные закономерности были получены и при определении EVs эндотелиального и лейкоцитарного происхождения.

Заключение. Использование трехэтапного центрифугирования при получении безтромбоцитарной плазмы и замораживания в условиях жидкого азота представляется оптимальным и позволяет избежать ложной генерации внеклеточных везикул в ходе пробоподготовки.

Кудяшева О. В., Пирогова О. В., Порунова В. В., Толстова С. В., Смирнова А. Г., Моиссев И. С., Кулагин А. Д.

СРАВНЕНИЕ БОРТЕЗОМИБ-СОДЕРЖАЩИХ РЕЖИМОВ С ДРУГИМИ ПОДХОДАМИ К ИНДУКЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМ АМИЛОИДОЗОМ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. Системный амилоидоз легких цепей (AL) характеризуется гиперпродукцией свободных легких цепей иммуноглобулинов клональными плазматическими клетками и их отложением в органах и тканях в виде нерастворимого фибриллярного белка-амилоида. Терапия на основе бортезомиба, циклофосфамида и дексаметазона (CyBorD) — новый стандарт для пациентов с системным AL-амилоидозом. Мы проанализировали ответ на терапию у 105 впервые выявленных пациентов, не кандидатов на проведение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Терапия была разделена на 3 группы: 1 — CyBorD 26% (n=28), 2 — другие схемы на основе бортезомиба 59% (n=62), 3 — схемы без бортезомиба 14% (n=15).

Цель работы. Сравнить эффективность подходов к индукционной терапии у впервые выявленных пациентов с системным AL-амилоидозом, не кандидатов на проведение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АТГСК).

Материалы и методы. Медиана возраста пациентов составила 63 года (31–81). Пациенты с изолированным AL-амилоидозом составили 72% (n=76), в комбинации с множественной миеломой 27% (n=29). Стадии поражения сердца по классификации клиники Mayo были установлены у 91 пациента и составляли: I — 22% (n=20), II — 52% (n=47), IIIa — 10% (n=9), IIIb — 16% (n=15). Медиана NT-proBNP составила 1892 нг/л (35–34772). Поражение почек выявлено у 94 пациентов со стадиями: I — 23% (n=22), II — 48% (n=45), III — 29% (n=27).

Результаты и обсуждение. 3-летняя общая выживаемость (ОВ) в общей группе составила 74,3%. Медиана наблюдения 27,8 месяца. Неблагоприятными факторами для ОВ в однофакторном анализе были возраст >70 лет (p=0,007), мужской пол (p=0,015), IIIb стадия Mayo (p=0,07) и III стадия поражения почек (p<0,0001). Терапия другими режимами, помимо CyBorD, негативно сказывалась на показателях ОВ (4,9, 95% CI 1,4–17,2, p=0,012). 3-летняя БПВ на схеме CyBorD составила 82% против 52% и 61% в группах 2 и 3 (p=0,28). Общая частота гематологического ответа (ГО) составила 70% (n=74). Процент ГО был достоверно выше в группе CyBoRD, 75% против 63% и 33% в группе 2 и 3 (p=0,033), как и медиана времени до ответа (9,6, 95% ДИ 5,3–15 месяцев). Процент органного ответа (ОО) в течение 3 лет был выше в группе CyBorD: для сердца — 56% против 37% и 11% (p=0,050) в 1, 2, 3-й группах соответственно, для почек 72% против 62% и 50% (p=0,01). В общей группе ГО (медиана 10 месяцев) и почечный ответ (медиана 12 месяцев) наблюдались раньше, чем кардиальный (медиана 26 месяцев).

Заключение. Применение схемы CyBorD демонстрирует высокую частоту ГО и ОО, улучшение ОВ в сравнении с другими режимами, тем не менее ОО, за исключением почечного, наблюдаются существенно позже, чем ГО.

Кузьмина Л. А., Васильева В. А., Дроков М. Ю., Довыденко М. В., Королева О. М., Покровская О. С., Старикова О. С., Конова З. В., Миронова Д. А., Обухова Т. Н., Хамаганова Е. Г., Паровичникова Е. Н.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ ПОСЛЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ТИРОЗИНКИНАЗ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — заболевание, при котором в качестве первой линии терапии применяют ингибиторы тирозинкиназ (ИТК), однако у пациентов, резистентных к двум и более линиям ИТК, во второй хронической фазе заболевания/фазе акселерации в качестве этапа терапии необходимо выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток (алло-ТГСК).

Цель работы. Оценка общей и безрецидивной выживаемости пациентов с ХМЛ после алло-ТГСК в зависимости от предшествующей терапии и фазы заболевания.

Материалы и методы. Нами были проанализированы результаты лечения 34 пациентов с ХМЛ, которым в период с мая 2005 г. по июнь 2021 г. были выполнены алло-ТГСК после терапии ИТК (1 линия — 18, 2 линии — 9, 3 и более линий — 7). Все пациенты были разделены на три группы: 1 — пациенты в первой хронической фазе (ХФ), которые получали только 1 линию ИТК до алло-ТГСК (алло-ТГСК выполнена у большинства пациентов до 2010 г.), 2 — пациенты в первой ХФ, которые получали от 2 до 5 линий ИТК, 3 — пациенты с бластным кризом (БК), фазой акселерации (ФА) или во второй и более ХФ, подробная характеристика больных представлена в табл. 1. Медиана возраста всех больных составила 35 лет (16–57), мужчин — 20, женщин — 14.

Результаты и обсуждение. Общая и безрецидивная выживаемость больных с ХМЛ после алло-ТГСК была выше в группе пациентов с ХФ1 при использовании 1 линии ИТК (рис. 1а, 1б), в то время как в двух других группах результаты терапии хуже (рис. 2а, 2б), что обусловлено более высокой летальностью, связанной с трансплантацией и увеличением числа рецидивов заболевания после алло-ТГСК.

Заключение. Длительная терапия при неудаче лечения ИТК может ухудшить результаты алло-ТГСК, в том числе за счет увеличения трансплантационных рисков и рисков развития рецидива заболевания. Решение о возможности трансплантации должно приниматься в течение первого года после диагностики заболевания у пациентов моложе 65 лет при наличии показаний к алло-ТГСК или сразу же при их возникновении.

Таблица 1. Характеристика больных

		ХФ 1 +ИТК 1 (n=15)	ХФ 1 + ИТК 2 и более (n=8)	ФА, БК, ХФ 2 и более (n=11)
Медиана времени от диагноза до ТГСК, мес. (разброс)		9 (4–39)	43 (7–96)	17 (6–118)
Медиана возраста, лет (разброс)		31 (16–42)	50 (30–54)	43 (26–51)
группа риска до ТГСК по EBMT	1	8	-	-
	2	4	2	-
	3	2	1	4
	4	1	5	6
	5	-	-	-
	6	-	-	1
мутация T315I		2 (13,3%)	1 (12,5%)	2 (18,2%)
Трансплантат	ССК	-	3	7
	КМ	15	5	4
Вид ТГСК	Родственная	15	4	5
	Неродственная	-	3	5
	Гаплоидентичная	-	1	1

Таблица 2. События после алло-ТГСК

	ХФ 1 +ИТК 1 (n=15)	ХФ 1 + ИТК 2 и более (n=8)	ФА, БК, ХФ 2 и более (n=11)
Летальность, связанная с ТГСК	3 (20%)	3 (37,5%)	1 (9,1%)
Рецидив	0	1 (12,5%)	5 (45,5%)
Смерть после алло-ТГСК	3 (20%)	3 (37,5%)	6 (54,5%)

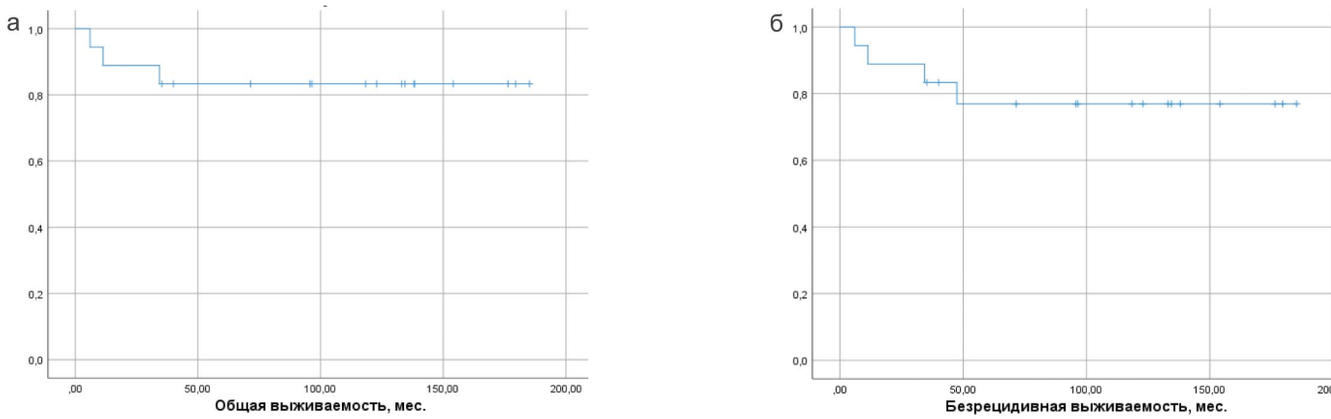


Рис. 1. ОВ (а) и БРВ (б) у пациентов с ХМЛ после алло-ТГСК в качестве второй линии терапии

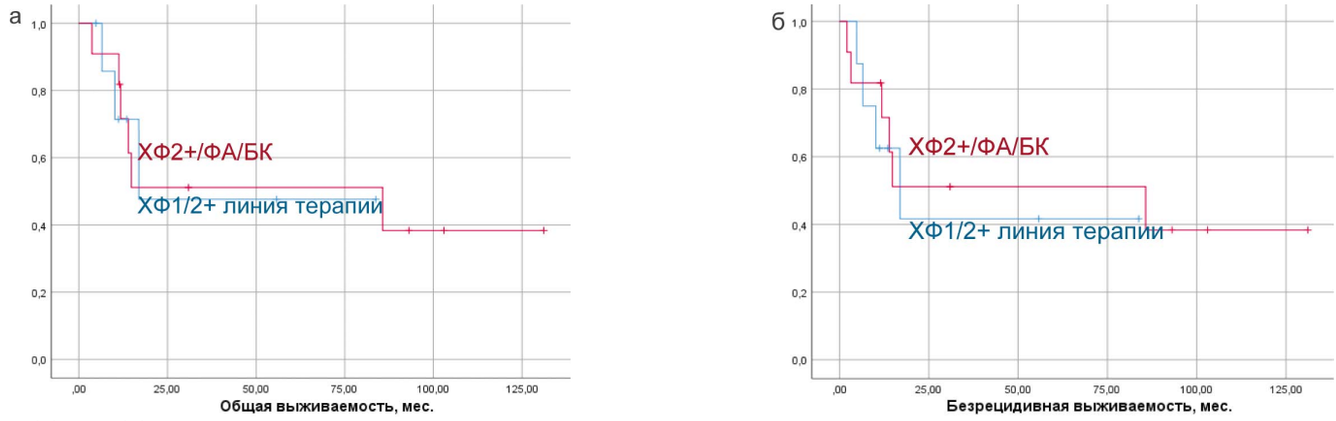


Рис. 2. ОВ (а) и БРВ (б) у пациентов с ХМЛ после множественных линий ИТК и алло-ТГСК

Леонов Е. А., Хижинский С. П., Абдрахимова А. Р., Хамаганова Е. Г., Гапонова Т. В.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДИСТАНЦИИ ПО HLA-ГЕНАМ МЕЖДУ ДОНОРАМИ РЕГИСТРА «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ», ДРУГИМИ РОССИЙСКИМИ И МИРОВЫМИ ПОПУЛЯЦИЯМИ, HLA-ТИПИРОВАННЫМИ НА УРОВНЕ ВЫСОКОГО РАЗРЕШЕНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Частота HLA-аллелей варьирует у представителей разных этнических групп. В доступной литературе нет сведений о генетических дистанциях, установленных по частотам HLA-аллелей между российскими популяциями, HLA-типированными на уровне высокого разрешения. Не установлено, отвечают ли сведения, полученные ранее на уровне низкого разрешения, данным, основанным на более высоком уровне разрешения.

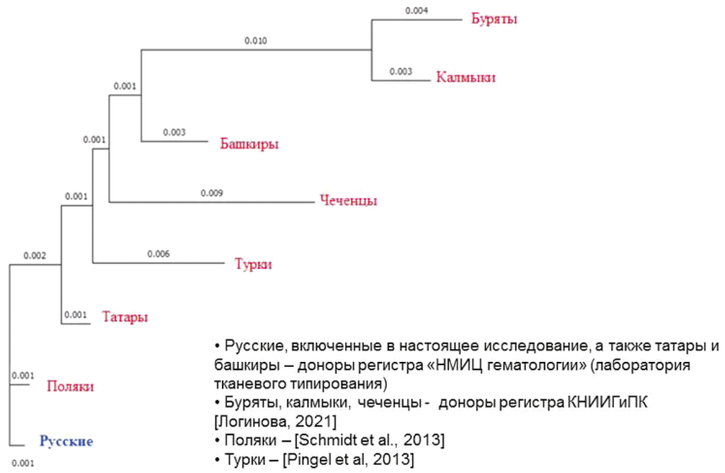
Цель работы. Изучить генетические дистанции по HLA-генам между донорами регистра «НМИЦ гематологии», самоопределившимися как русские, другими российскими и мировыми популяциями, HLA-типированными на уровне высокого разрешения.

Материалы и методы. В исследование включено 1510 потенциальных доноров ГСК регистра ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, самоопределившиеся как русские, 192 донора-татарина, 120 доноров-башкир. HLA-типирование проводили методом NGS с использованием наборов AllType NGS Amplification Kits (One Lambda, США). Постановка включала в себя локус-специфическую амплификацию, пулирование ампликонов, фрагментацию, лигирование адаптеров, выбор размера полученных фрагментов, индексирующую ПЦР, финальное пулирование и измерение библиотек. Анализ полученных в результате секвенирования последовательностей HLA-генов проводили при помощи компьютерной программы TypeStream Visual Software (TSV) (One Lambda, США). Анализ генетических дистанций проводили с привлечением 8 популяций, включая доноров базы данных регистра «НМИЦ гематологии», которые самоопределились как русские, башкиры и татары, а еще 3 российские популяции (данные ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России») и две зарубежные популяции (поляки и турки). Критериями включения популяции в анализ были численность популяции > 120 индивидуумов и сумма частот по каждому HLA-гену, равная 1. Расчет генетических дистанций и построение филогенетических деревьев проводили по методу Нея с помощью программы Phylip 3.695.

Результаты и обсуждение. Доноры ГСК базы данных регистра «НМИЦ гематологии», самоопределившиеся как русские, наиболее близки к полякам. Дальше отстоят татары и башкиры. Более отдаленными от исследуемой популяции русских были турки и чеченцы. Из российских популяций наибольшее расхождение наблюдалось с бурятами из Иркутской области и калмыками. Ветвь тюркских народов (татары, турки и башкиры) отходит из одного узла филогенетического дерева. Филогенетическая ветвь, на которой располагаются чеченцы, отпочковывается из единого узла с популяциями Европы и Азии. Максимально отдаленная от русских монгольская ветвь берет начало из единого узла дерева и представлена популяциями северных и западных монгольских групп.

Заключение. В основных чертах генетические дистанции и строение филогенетического дерева соответствуют полученным ранее данным, основанным на HLA-типировании по низкому разрешению. Генетическое разнообразие российских популяций говорит о необходимости привлекать в российские регистры доноров различной этнической принадлежности из различных регионов России.

Филогенетическое дерево на основании частот HLA-генов популяций, HLA-типированных на уровне высокого разрешения



• Русские, включенные в настоящее исследование, а также татары и башкиры – доноры регистра «НМИЦ гематологии» (лаборатория тканевого типирования)
• Буряты, калмыки, чеченцы - доноры регистра КНИИГиПК [Логинова, 2021]
• Поляки – [Schmidt et al., 2013]
• Турки – [Pingel et al, 2013]

Лепик Е. Е.[1], Козлов А. В.[1], Борзенкова Е. С.[1], Лепик К. В.[1], Кондакова Е. В.[1], Байков В. В.[1], Моисеев И. С.[1], Шнейдер Т. В.[2], Успенская О. С.[2], Демченкова М. В.[3], Сергеевичева В. В.[4], Кеймакин В. М.[5], Михайлова Н. Б.[1], Кулагин А. Д.[1]

МНОГОЦЕНТРОВОЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ Т-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ: МЕСТО ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

[1]НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, [2]ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница, [3]ГБУЗ Областной онкологический диспансер, [4]НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, [5]Национальный научный онкологический центр

Введение. Периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ) представляют собой группу редких, агрессивных неходжкинских лимфом, происходящих из зрелых Т-лимфоцитов и характеризующихся в большинстве случаев рефрактерным или рецидивирующим течением на фоне стандартных методов лечения.

Цель работы. Проведение многоцентрового анализа лечения пациентов с учетом внедрения трансплантации ГСК.

Материалы и методы. В исследование включен 151 пациент с ПТКЛ, проходивший лечение в 5 клинических центрах России и Казахстана с 2005 по 2021 год. Самые распространенные гистологические варианты представлены периферической Т-клеточной лимфомой, неспецифированной (n=51); анапластической крупноклеточной лимфомой, ALK+ (n=21); анапластической крупноклеточной лимфомой, ALK– (n=26); ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомой (n=24). Оставшиеся пациенты (n=29) имели более редкие формы ПТКЛ. Медиана возраста составила 46 лет (от 1 до 76 лет). Из 151 пациента 94 (62%) имели первичное рефрактерное течение, 32 (21%) — рецидив после первой линии терапии. С учетом достижения химиочувствительного ответа (полный ответ или частичный) проведена аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) 39 пациентам. Ауто-ТГСК в 1-й, 2-й и 3-й линии получили 10, 20 и 8 пациентов соответственно. Аллогенная ТГСК выполнена у 19 пациентов при более агрессивном течении, в том числе в 5 случаях при рецидиве после ауто-ТГСК.

Результаты и обсуждение. На момент анализа 77 пациентов живы. Медиана наблюдения за живыми пациентами составила 35 месяцев (2–218). Медиана общей выживаемости (ОВ) не была достигнута, 3-летняя выживаемость составила 54%. Медиана выживаемости без прогрессирования — 4 месяца, 3-летняя выживаемость без прогрессирования всей группы пациентов — 16%. Пациенты, которым не удалось выполнить ТГСК, имели худший прогноз (ОВ 3-летняя 45%) по сравнению с пациентами, которые прошли ауто-ТГСК, алло-ТГСК или ауто-ТГСК с последующей алло-ТГСК (ОВ 3-летняя 61, 76, 100% соответственно). Общая выживаемость в течение 3 лет после ауто-ТГСК и алло-ТГСК составила 55 и 71% соответственно, тогда как выживаемость без прогрессирования — 24 и 55% соответственно. В ходе данного анализа выявлено, что пациенты, получившие ауто-ТГСК в 1-й линии, имели преимущество по сравнению с пациентами, получившими ауто-ТГСК во второй и больше линиях. Также пациенты, которым проведена алло-ТГСК в полном или частичном ответе, имеют преимущество перед пациентами, которым алло-ТГСК была выполнена при достижении стабилизации или прогрессирования заболевания.

Заключение. Ауто- и алло-ТГСК должны рассматриваться как этап лечения больных с ПТКЛ. В случае достижения ремиссии выполнение ауто-ТГСК в 1-й линии является предпочтительной клинической опцией. Проведение алло-ТГСК в полном или частичном ответе при рефрактерном/рецидивирующем течении ПТКЛ сопряжено с лучшим прогнозом для пациентов с ПТКЛ.

Ликольд Е. Б.[1], Бидерман Б. В.[1], Февралева И. С.[1], Северина Н. А.[1], Дмитриева Е. А.[2], Никитин Е. А.[2], Птушкин В. В.[2], Судариков А. Б.[1]

МУТАЦИИ УСТОЙЧИВОСТИ К ИБРУТИНИБУ В ГЕНЕ BTK: ОПРЕДЕЛЕНИЕ АЛЛЕЛЬНОЙ НАГРУЗКИ МЕТОДАМИ АЛЛЕЛЬ-СПЕЦИФИЧНОЙ ПЦР И NGS

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ

Введение. Ибрутиниб — препарат, характеризующийся высокой эффективностью при терапии ХЛЛ. Он инактивирует тирозинкиназу Брутона (BTK), образуя ковалентную связь в активном центре фермента в положении C481. Рефрактерность к ибрутинибу примерно в 50% случаев связана с мутацией C481S BTK, что соответствует заменам T1441A и G1442C, однако встречаются другие варианты мутаций гена в этом положении. Детекция мутаций киназного домена гена BTK, ассоциированных с рефрактерностью к ибрутинибу, чрезвычайно важна для изучения механизма развития резистентности и прогрессии ХЛЛ при лечении ингибиторами BTK.

Цель работы. Разработка тест-системы на основе АС-ПЦР в режиме реального времени для оценки относительной аллельной нагрузки мутаций в гене BTK у пациентов с ХЛЛ при лечении ибрутинибом.

Материалы и методы. В исследование были включены образцы ДНК 99 пациентов с ХЛЛ: 37 пациентов с прогрессией заболевания на фоне терапии ибрутинибом (68% мужчин, 32% женщин); 24 пациента с прогрессией после терапии на протоколах FCR или FCR-lite (62% мужчин, 38% женщин); 38 первичных больных (76% мужчин, 24% женщин). В качестве контрольных образцов было выбрано 70 больных с неопухолевыми гематологическими заболеваниями. Все образцы ДНК были протестированы с помощью разработанной нами тест-системы на базе АС-ПЦР в реальном времени. Все образцы ДНК от пациентов, получавших ибрутиниб, были исследованы методом NGS на генетическом анализаторе MiSeq (Illumina, USA).

Результаты и обсуждение. Первоначально АС-ПЦР проводили только на самые распространенные мутации T1441A и G1442C, однако после исследования гена BTK у больных с прогрессией на фоне терапии ибрутинибом с помощью NGS в тест-систему были добавлены другие варианты. С помощью АС-ПЦР из 37 пациентов с ХЛЛ с прогрессией на фоне терапии ибрутинибом у 19 (51,4%) была выявлена единственная мутация G1442C (в т.ч. в 3 образцах с низкой мутантной нагрузкой); у 2 (5,4%) — единственная мутация G1442T. У 1 больного (2,7%) были обнаружены одновременно две мутации: T1441A и G1442C, и еще у 1 (2,7%) — одновременно 3 мутации: G1442C, G1442T и G1442A. У 14 пациентов (37,8%) мутаций в гене BTK выявлено не было. В таблице показано хорошее соответствие результатов NGS с АС-ПЦР при секвенировании гена BTK у данной группы пациентов как при выявлении типа мутации, так и при определении относительной мутационной нагрузки. Для определения наличия или отсутствия мутаций в исследуемых образцах проводилось сравнение кривых амплификаций и значений Ct нормального и мутантных аллелей. Таким образом, мутации гена BTK, приводящие к аминокислотной замене в позиции C481, были обнаружены у 62,2% пациентов с ХЛЛ при лечении ибрутинибом. В группах пациентов с ХЛЛ без предварительного лечения после режимов FCR/FCR-lite и в контрольной группе пациентов с неопухолевыми заболеваниями мутаций в данной позиции выявлено не было.

Заключение. Разработанный нами подход эффективен для анализа мутаций в гене BTK, приводящих к аминокислотной замене в позиции C481. В перспективе планируются использование данного подхода для оценки роли мутаций BTK с низкой нагрузкой в патогенезе рецидива у больных ХЛЛ при терапии ингибиторами BTK.

Таблица. Определение мутационной нагрузки в гене BTK методами АС-ПЦР и NGS у пациентов с ХЛЛ при лечении ибрутинибом (*ΔCt -3,1÷3 цикла — высокая нагрузка; 4÷7 — низкая; отрицательные значения означают преобладание мутантного аллеля над нормальным)

Пациент	Мутация	NGS, VAF, %	ΔCt	Пациент	Мутация	NGS, VAF, %	ΔCt
1	p.C481S: c.1442G>C	57,6	–0,53	14	p.C481S: c.1442G>C	40	0,44
2	p.C481S: c.1442G>C	64,4	–1,97	15	p.C481S: c.1442G>C	61	0,2
3	p.C481S: c.1442G>C	47	–0,31	16	p.C481S: c.1442G>C	43	–0,63
4	p.C481S: c.1442G>C	36	–0,85	17	p.C481F: c.1442G>T	57,4	1,37
5	p.C481S: c.1442G>C	72	–2,41	18	p.C481S: c.1442G>C	1,31	5,48
6	p.C481S: c.1442G>C	34	–0,38	19	p.C481S: c.1442G>C	1,3	5,11
7	p.C481S: c.1442G>C	44	–0,57	20	p.C481F: c.1442G>T	2,7	4,68
8	p.C481S: c.1442G>C	32	1,5	21	p.C481S: c.1442G>C	1,67	6,83
9	p.C481S: c.1442G>C	33	1,28	22	p.C481S: c.1441T>A	41,7	–0,06
10	p.C481S: c.1442G>C	95	–3,1		p.C481S: c.1442G>C	1,2	4,12
11	p.C481S: c.1442G>C	25	2,11	23	p.C481S: c.1442G>C	32	2,67
12	p.C481S: c.1442G>C	36	0,64		p.C481Y: c.1442G>A	7	5,9
13	p.C481S: c.1442G>C	33	-0,48		p.C481F: c.1442G>T	17	1,1

Лукина К. А., Зайцев Д. А., Данилина А. М., Пискунова И. С., Смольянинова А. К., Гармаева Т. Ц., Троицкая В. В.

ТЕЛЕМЕДИЦИНА КАК ОДНО ИЗ ПРИОРИТЕТНЫХ НАПРАВЛЕНИЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Организация и оказание медицинской помощи (МП) пациентам с заболеваниями системы крови с применением телемедицинских (ТМ) технологий представляет собой одно из приоритетных направлений деятельности НМИЦ гематологии, нацеленной на повышение качества, эффективности и доступности оказания профильной МП в субъектах РФ.

Цель работы. Представить опыт НМИЦ гематологии по применению ТМ-технологий в рамках реализации федерального проекта «Развитие сети НМИЦ и внедрение инновационных медицинских технологий» — оказание прикрепленным («якорным») медицинским организациям (МО) субъектов РФ профильной консультативной помощи и организационно-методической поддержки.

Материалы и методы. С 2015 г. на базе НМИЦ гематологии функционирует Федеральный телемедицинский консультативный центр (ФТКЦ), специалисты которого осуществляют профильные ТМ-консультации/консилиумы (ТМК) уровня «врач — врач» по запросам, поступающим через федеральную телемедицинскую систему Минздрава России. Также в рамках функционирующих на базе НМИЦ гематологии референсных центров проводятся ТМК данных радиологических исследований и сканированных изображений гистологических и ИГХ-препаратов (гистосканы).

Результаты и обсуждение. На протяжении 6 лет функционирования ФТКЦ НМИЦ гематологии наблюдается прогрессивный рост количества ТМК. Так, в 2016 г. проведено 8 ТМК, в 2019 г. — 1188 ТМК, по итогам 10 месяцев 2021 г. — 2139 ТМК (рис. 1). Востребованность ТМК НМИЦ гематологии в течение 10 месяцев 2021 г. составляет в среднем 10,4 ТМК в день, или 214 ежемесячно, что свидетельствует об актуальности данного направления деятельности. К сравнению, в 2019 г. количество проведенных ТМК в день составляло в среднем 4,8, или 99 ежемесячно (рис. 2). Что касается консультаций данных радиологических исследований и гистосканов профильных пациентов, то в 2019 г. было проведено 17 ТМК радиологических данных и 3 ТМК гистосканов, а за 10 месяцев 2021 г. — 23 и 144 ТМК соответственно. За 10 месяцев 2021 г. наибольшее число ТМК проведено по запросам МО Сибирского (23%), Приволжского (20,6%) и Центрального федеральных округов (19,7%), наименьшее — по запросам МО Северо-Западного федерального округа (2,4%) (рис. 3). Профиль ТМК, проведенных НМИЦ гематологии за 10 месяцев 2021 г., включает все нозологические формы заболеваний системы крови, а также сложные дифференциально-диагностические случаи, требующие мультидисциплинарного подхода. Анализ распределения ТМК по нозологическим формам показал, что преобладали запросы по диагностике и лечению пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови: неходжкинские лимфомы (26,5%), острые лейкозы (16,7%), множественная миелома (10,5%), лимфома Ходжкина (10,3%), Ph-негативные ХМПЗ (5,9%) и др. Из неопухолевых заболеваний системы крови (~15% ТМК) наибольшую долю составили случаи наследственных и приобретенных коагулопатий (5%), а также анемии (4,1%) (рис. 4).

Заключение. ТМ-консультирование является одним из наиболее перспективных направлений современной медицины в РФ, что обусловлено такими факторами, как большая территория и низкая плотность населения во многих регионах, неравномерное развитие здравоохранения и, как следствие, необходимость повышения качества оказания и доступности МП населению.



Рис. 1.

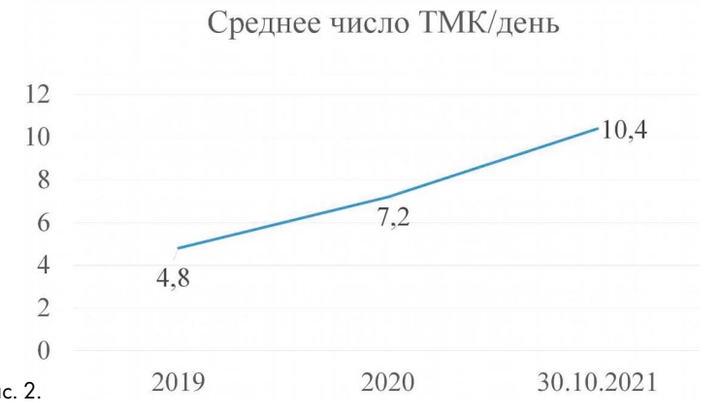


Рис. 2.



Рис. 3.



Рис. 4.

Лукьянова И. А., Фидарова З. Т., Троицкая В. В., Кашлакова А. И., Грибанова Е. О., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ВЕНЕТОКЛАКСОМ В СОЧЕТАНИИ С ГИПОМЕТИЛИРУЮЩИМИ ПРЕПАРАТАМИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

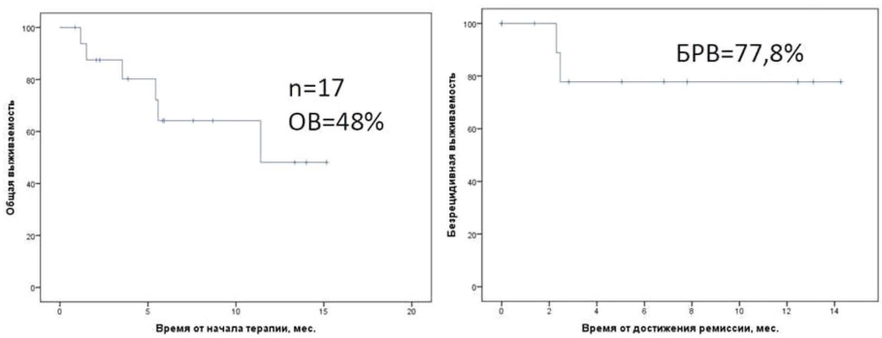
Введение. Терапия пожилых и коморбидных больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) остается сложной задачей. По мере изучения биологии ОМЛ в практику внедряются новые таргетные препараты, которые демонстрируют свою эффективность у этой группы больных, улучшая при этом качество жизни. Одним из таких препаратов является ингибитор BCL2 — венетоклакс.

Цель работы. Оценить результаты терапии больных ОМЛ, пролеченных венетоклаксом в сочетании с гипометилирующими препаратами.

Материалы и методы. В исследование включено 18 больных с ОМЛ, поступившие на лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с февраля 2019 г. по ноябрь 2021 г. Медиана (Me) возраста — 61 год (*44–76*), женщин — 5, мужчин — 13. Me наблюдения — 5,7 мес. (8 дней — 15 мес.). 15 больных получили терапию венетоклаксом в сочетании с азацитидином, одному — продолжается аналогичная индукционная терапия, 2 пациента получали терапию МДС азацитидином и при развитии ОМЛ им проведена терапия венетоклаксом в сочетании с децитабином. Постиндукционная терапия проводилась в условиях дневного стационара. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток крови (алло-ТГСКК) в первой полной ремиссии (ПР) выполнена 16,7% больных.

Результаты и обсуждение. Среди 18 включенных в исследование больных у 12 диагностирован *de novo* ОМЛ, у 4 в анамнезе был МДС РАИБ 2, у 2 больных ОМЛ развился после предшествующей химиотерапии по поводу других опухолей. Группы риска по критериям ELN распределялись следующим образом: 5,6% — благоприятный, 50% — промежуточный и *44,4%* — неблагоприятный. Медиана лейкоцитов — 4 х 10^9/л (1–137 х 10^9/л). Результаты терапии оценены у 17 пациентов. ПР получена у 70,6% (12/17) больных: у 88,9% (8/9) больных благоприятного и промежуточного риска и 57,1% (*4/7*) — неблагоприятного. ПР с неполным восстановлением показателей после 1 курса достигли 29,4% (5/17) больных. Рефрактерными к терапии оказались 23,5% (*4/17*) пациентов, из которых 3 больных относились к группе высокого риска по ELN. Показатель ранней летальности составил 5,9% (1/17). Однолетняя общая выживаемость больных составила 48%, безрецидивная выживаемость — 77,8%.

Заключение. Включение в схемы терапии таргетных препаратов позволяет увеличить эффективность ранее применяемых программ лечения. Остается проблемой достижение ремиссии у больных с неблагоприятной цитогенетикой. Для этой категории больных продолжается изучение альтернативных индукционных подходов.



Малолеткина Е. С., Лазарева О. В., Бузуленков А. А., Туаева А. А., Цыба Н. Н., Паровичникова Е. Н.

АНАЛИЗ КАДРОВОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ВРАЧАМИ-ГЕМАТОЛОГАМИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В рамках реализации федерального проекта «Развитие сети национальных медицинских исследовательских центров и внедрение инновационных медицинских технологий» одним из направлений деятельности ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (НМИЦ гематологии) является анализ кадрового обеспечения медицинских организаций субъектов Российской Федерации (РФ) врачами-гематологами. До утверждения в 2020 г. новой специальности врач — детский онколог-гематолог и по настоящее время предоставление сведений по кадровому обеспечению врачами-гематологами при формировании форм федерального статистического наблюдения (ФФСН) осуществляется суммарно детские и взрослые.

Цель работы. Оценить обеспеченность врачами-гематологами и соответствие имеющихся штатных должностей медицинских организаций РФ требованиям приказа Минздрава России от 15 ноября 2012 г. № 930н (Порядок по гематологии).

Материалы и методы. Данные Росстата, ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, ФФСН № 30 «Сведения о медицинской организации» субъектов РФ за 2012–2020 гг. и результаты выездных мероприятий НМИЦ гематологии.

Результаты и обсуждение. Анализ обеспеченности штатными должностями врачей-гематологов на 10 000 взрослого населения(в динамике) в РФ за 2012–2020 гг. выявил колебания

значений данного показателя от 0,09 до 0,11. Наибольший «провал» обеспеченности врачами-гематологами произошел в 2014 г. практически во всех федеральных округах (ФО) РФ. Только Уральский ФО сохраняет постоянство показателя обеспеченности указанными специалистами. За последние 3 года отмечено увеличение числа штатных должностей врачей-гематологов, при этом укомплектованность физическими лицами снижается ввиду отсутствия (прироста) новых сотрудников и незначительно компенсируется за счет увеличения коэффициента (внутреннего) совместительства. Несмотря на рост штатных должностей, норматив расчета должностей врачей-гематологов амбулаторного звена в соответствии с Порядком по гематологии (1 врач на 200 тыс. населения) остается недостигнутым (2020 г. — 0,89 на 200 тыс). В десятку регионов с наименьшей обеспеченностью штатными должностями вошли: Республика Мордовия, Смоленская, Мурманская, Калининградская, Тамбовская, Курганская, Саратовская, Владимирская и Новгородская области, Чеченская Республика. Должность врача-гематолога не предусмотрена в Еврейской автономной области, Чукотском и Ненецком автономных округах. Соблюдение требований Порядка по гематологии по формированию штатного расписания стационарного звена отмечено в 95% субъектов РФ.

Заключение. Учитывая колоссальный прорыв в диагностике и лечении заболеваний системы крови (ЗСК) за последние десятилетия (молекулярно-генетические исследования, таргетная терапия), рост заболеваемости/выявляемости ЗСК, увеличение продолжительности жизни пациентов и, как следствие, увеличение нагрузки на специалистов, вопрос кадрового дефицита врачей-гематологов, особенно амбулаторного звена, остается крайне актуальным. Дефицит врачей-гематологов в РФ может свидетельствовать в том числе о недостаточной привлекательности оплаты труда специалиста гематолога и указывает на необходимость принятия управленческих решений органами исполнительной власти субъектов РФ, направленных на разработку механизмов сохранения кадрового ресурса врачей-гематологов в системе здравоохранения региона.

Мальчикова А. О., Хрульнова С. А., Клясова Г. А.

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ *ASPERGILLUS FUMIGATUS*, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ЖИДКОСТИ БРОНХО-АЛЬВЕОЛЯРНОГО ЛАВАЖА У БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Успехи современной программной химиотерапии опухолей системы крови сопряжены с развитием тяжелых инфекционных осложнений, в число которых входит инвазивный аспергиллез легких (ИАЛ). К ведущим возбудителям ИАЛ относят *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus* и *A. niger*. Препаратом выбора для лечения ИАЛ является вориконазол.

Цель работы. Изучить чувствительность к противогрибковым препаратам у *A. fumigatus*, выделенных из жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у больных опухолями системы крови.

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2016 по 2021 г. было проведено исследование чувствительности штаммов *A. fumigatus*, выделенных из жидкости (БАЛ) от больных с опухолями системы крови и ИАЛ. Все изоляты *A. fumigatus* были идентифицированы морфологически и методом MALDI-TOF MS. Чувствительность *A. fumigatus* к вориконазолу, позаконазолу, итраконазолу, амфотерицину В, каспофунгину и анидулафунгину определяли с помощью тест-системы Sensititre YeastOne Y010 AST Plate (Thermo Scientific, USA). Для интерпретации результатов чувствительности *A. fumigatus* к противогрибковым препаратам использовали рекомендации Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) M59 2020 г. (табл. 1). Идентификация вориконазол-резистентных *A. fumigatus* была дополнительно подтверждена секвенированием фрагментов генов внутреннего транскрибируемого спейсера (ITS), β-тубулина, кальмодулина и актина. Для изучения механизмов резистентности был секвенирован ген Cyp51A среди вориконазол-резистентных изолятов.

Таблица 1. Критерии интерпретации результатов чувствительности *A. fumigatus* к противогрибковым препаратам

Критерии интерпретации	Антимикотик	Минимальная подавляющая концентрация, мкг/мл	Категория
CLSI M61 (2020 г)	Вориконазол	>1	Нечувствительные
CLSI M59 (2020 г)	Позаконазол	>0,5	«Не дикий тип» — изолят с приобретенными механизмами резистентности
	Итраконазол	>1	
	Амфотерицин-В	>2	
	Каспофунгин	>0,5	
	Анидулафунгин	>0,5	

Таблица 2. Распределение МПК противогрибковых препаратов среди вориконазол-резистентных *A. fumigatus*

№ п/п	*A. fumigatus* $МПК_{90}$ (мкг/мл)					
	VOR	POS	ITZ	AMB	CAS	AND
1	>8	0,12	0,5	2	0,008	0,015
2	>8	0,06	0,5	2	0,008	0,015

Примечание: VOR — вориконазол, POS — позаконазол, ITZ — итраконазол, AMB — амфотерицин B, CAS — каспофунгин, AND — анидулафунгин

Результаты и обсуждение. Было проведено исследование чувствительности к противогрибковым препаратам 37 изолятов *A. fumigatus*, из которых 2 (5,4%) имели значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) вориконазола >8 мкг/мл и были интерпретированы как резистентные. Остальные изоляты были чувствительными к протестированным антимикотикам (табл. 2). При секвенировании фрагментов генов ITS, β-тубулина, кальмодулина и актина была верифицирована видовая принадлежность вориконазол-резистентных штаммов как *A. fumigatus sensu stricto*. Первый *A. fumigatus*, резистентный к вориконазолу, был выявлен в 2017 г., второй — в 2020 г. Оба вориконазол-резистентных изолята были чувствительными к другим противогрибковым препаратам. При анализе нуклеотидных последовательностей гена Cyp51A у одного вориконазол-резистентного *A. fumigatus* была выявлена мутация, включающая комбинацию тандемного повтора из 46 пары оснований в промоторной области и двух однонуклеотидных замен в позиции 121 тирозина на фенилаланин и в позиции 289 треонина на аланин (TR46/Y121F/T289A), у другого — однонуклеотидная замена в положении 242 изолейцина на валин (I242V). Характеристика больных с ИАЛ, вызванным вориконазол-резистентными изолятами *A. fumigatus*, представлена в табл. 3. Оба пациента были после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Больной, имевший мутацию TR46/Y121F/T289A в гене Cyp51A, умер от ИАЛ.

Заключение. Впервые в России выявлена резистентность к вориконазолу у 2 (5,4%) штаммов *A. fumigatus*, которая была обусловлена мутациями в TR46/Y121F/T289A и I242V в гене Cyp51A.

Таблица 3. Характеристика больных с инвазивным аспергиллезом, вызванным вориконазол-резистентными *Aspergillus fumigatus*

Показатель	Мутация TR_{46}/Y121F/T289A	Мутация I242V
Больной с инвазивным аспергиллезом легких	Женщина, 40 лет	Женщина, 61 год
Дата выделения грибов	06.09.2017	13.11.2020
Диагноз	ОЛЛ	ОМЛ
ТГСК	Алло	Алло
Образец	БАЛ	БАЛ
Применение вориконазола на момент выделения грибов	Вориконазол (2 недели)	Нет
Исход	Смерть	Жива

Мамаева Е. А., Фирсова М. В., Соловьев М. В., Абакумова А. В., Старцев А. А., Макунина Э. А., Ковригина А. М., Данилина Т. П., Обухова Т. Н., Абрамова Т. В., Менделеева Л. П.

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК В КОСТНОМ МОЗГЕ И СУБСТРАТЕ КОСТНОЙ ПЛАЗМОЦИТОМЫ ПРИ ПЛАЗМОКЛЕТОЧНОЙ МИЕЛОМЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Хромосомные аберрации высокого риска t(4;14) и t(14;16) при плазмоклеточной миеломе (ПМ) выявляются у 15% и 5% больных ПМ соответственно и являются фактором неблагоприятного прогноза. t(11;14) встречается в 21% случаев и относится к цитогенетическим аномалиям стандартного риска. Показано, что у 38% больных ПМ с костными плазмоцитомами опухолевое поражение костного мозга представлено единичными плазматическими клетками (Фирсова М.В., 2017). Это создает трудности в определении цитогенетических факторов неблагоприятного прогноза. Определение экспрессии белков — продуктов онкогенов NSD2, c-Maf и циклина D1 иммуногистохимическим (ИГХ) методом на биопсийном материале костных плазмоцитом может рассматриваться как косвенный признак наличия хромосомных аберраций.

Цель работы. Определить частоту экспрессии белков — продуктов онкогенов NSD2, c-Maf и циклина D1 в субстрате костной плазмоцитомы с помощью ИГХ-исследования, сопоставить с результатами цитогенетического исследования $CD138^+$ клеток костного мозга у больных ПМ.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включен 21 пациент с ПМ (7 мужчин, 14 женщин) в возрасте от 24 до 63 лет (медиана 57 лет), у которых в дебюте заболевания выявлены костные плазмоцитомы. Всем пациентам выполнены рутинные лабораторные исследования, низкодозная КТ костей скелета. 7 пациентам выполнено цитогенетическое исследование $CD138^+$ клеток костного мозга методом флюоресцентной *in situ* гибридизации (FISH). Всем больным проведено ИГХ-исследование биоптатов костных плазмоцитом с использованием антител к CCND1, NSD2, c-MAF.

Результаты и обсуждение. По результатам ИГХ-исследования биоптатов костных плазмоцитом экспрессия белков — продуктов онкогенов не выявлена в 5 случаях (23,8%). Экспрессия белка NSD2 выявлена у 7 больных (33,4%), экспрессия циклина D1 — у 6 больных (28,6%). При этом сочетанная экспрессия 2 белков (NSD2 и c-Maf) определена в 1 случае (7,1%), 3 белков — в 1 случае (7,1%). У 7 пациентов сопоставлены результаты цитогенетического исследования клеток костного мозга и ИГХ-исследования биоптатов костных плазмоцитом (табл.). В случаях 1–3 выявлена положительная корреляция между двумя методами, что характеризует метод ИГХ как высокочувствительный способ определения маркеров высокого риска у больных ПМ. В случаях 4–5 при отсутствии цитогенетических аберраций в костном мозге выявлена экспрессия белков NSD2 и циклина D1 в биоптате костной плазмоцитомы. В случаях 6–7 в плазматических клетках костного мозга выявлена t(4;14), а в субстрате костной плазмоцитомы — сочетанная экспрессия 2 или 3 белков — продуктов онкогенов (рис.), что может свидетельствовать об активации другого опухолевого клона плазматических клеток в костной плазмоцитоме.

Таблица. Сопоставление результатов цитогенетического исследования клеток костного мозга методом FISH и иммуногистохимического исследования биоптатов костной плазмоцитомы у больных ПМ

№ пациента	Частота выявления цитогенетических аберраций среди CD138+ клеток костного мозга (метод FISH)			Наличие экспрессии белков — продуктов онкогенов в биоптате костной плазмоцитомы		
	t(4;14)	t(11;14)	t(14;16)	NSD2	Циклин D1	C-Maf
1	0%	70%	0%	-	+	-
2	90%	0%	0%	+	-	-
3	0%	80%	0%	-	+	-
4	0%	0%	0%	+	-	-
5	0%	0%	0%	-	+	-
6	90%	0%	0%	+	-	+
7	70%	0%	0%	+	+	+

Заключение. Частота экспрессии белков NSD2 и циклина D1 в субстрате костной плазмоцитомы больных ПМ составила 33,4 и 28,6% соответственно. Проведенное сопоставление хромосомных аберраций, выявленных методом FISH в костном мозге, и экспрессии белков — продуктов онкогенов в субстрате костной плазмоцитомы может свидетельствовать о клональной гетерогенности ПМ и активации разных опухолевых клонов при костных плазмоцитомах.

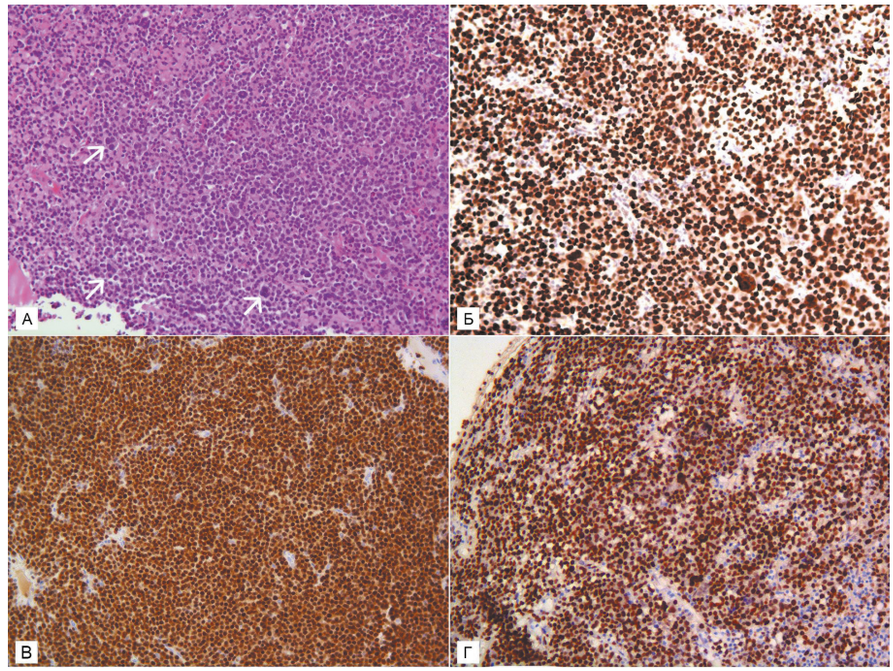


Рис. Пример гистологического и иммуногистохимического исследования биоптата костной плазмоцитомы.
А. Гистологическая картина биоптата костной плазмоцитомы крестца. Инфильтрация зрелыми плазматическими клетками, присутствуют двух- и трехъядерные формы плазматических клеток (указаны стрелками). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение × 200.

Иммуногистохимическое исследование. Реакции с антителами к NSD2, cyclin D1 и c-Maf. Иммуноферментный метод. Увеличение × 200.
Б. Ядерная экспрессия NSD2 в 90% опухолевых клеток.
В. Ядерная экспрессия cyclin D1 в >90% опухолевых клеток.
Г. Ядерная экспрессия c-Maf в 80% опухолевых клеток.

Мангасарова Я. К., Давыдова Ю. О., Гальцева И. В., Тихомиров Д. С., Туполева Т. А., Кравченко С. К.

ВЛИЯНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТА С ЛИМФОМОЙ НА РЕАКТИВАЦИЮ ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Пациенты с лимфомами после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) относятся к высокой группе риска по герпес-вирусной инфекции на фоне вторичной иммунной недостаточности. Остаются

неизвестны сроки манифестации герпес-вирусной инфекции в период после ауто-ТГСК и иммунный статус пациентов.

Цель работы. Оценить частоту встречаемости ДНК вирусов герпеса человека (CMV, HSV1, -2, HHV6, EBV) в различных биологических жидкостях на разных этапах ауто-ТСГК (режим кондиционирования CEAM), изучить иммунные факторы, влияющие на реактивацию исследуемых вирусов.

Материалы и методы. С 2019 по 2021 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России ауто-ТСГК (режим кондиционирования CEAM) в полной ремиссии заболевания выполнена 87 больным с лимфомами. Вирусную репликацию (CMV, HSV1, -2, HHV6 и EBV) определяли ПЦР-РВ в различных биологических жидкостях (кровь, кал, слюна) и субпопуляционный состав лимфоцитов и концентрацию иммуноглобулинов классов M, G, A перед началом режима кондиционирования, на «+5» и «+10» день ауто-ТСГК.

Результаты и обсуждение. На разных этапах ауто-ТСГК в различных биологических жидкостях вирусная репликация была выявлена в 42% случаев:

· до ауто-ТСГК репликация вирусов была выявлена в 9% случаев;

· «+5» день после ауто-ТСГК вирусная репликация в крови не детектировалась при наличии репликации в иных биологических жидкостях (слюна, кал, моча, БАЛ): HSV1, -2 — у 9%, HHV6 — у 13%, CMV — у 1%, EBV — у 3%;

· «+10» день после ауто-ТСГК вирусные ДНК в различных биологических жидкостях определялись у 42% больных: HSV1, -2 — 16%, HHV6 — 23%, CMV — 2%, EBV — 1%. Оценено влияние таких факторов, как концентрация иммуноглобулинов классов M, G, A и субпопуляционного состава лимфоцитов. Статистически значимыми оказались лишь два фактора — это доля B-клеток от всех лимфоцитов и абсолютное содержание B-клеток в крови, измеренные до выполнения ауто-ТГСК. Медиана доли B-клеток у пациентов, у которых после ауто-ТГСК обнаруживались герпес-вирусы, составила 0,26%, а в группе пациентов без вирусной инфекции — 6,7% (p=0,019). Медиана абсолютного содержания B-клеток до ауто-ТГСК в группе пациентов с выявляемыми вирусами после ауто-ТГСК составила 0,001 × 10^9/л, а в группе пациентов без вирусной инфекции — 0,098 × 10^9/л (p=0,026). ROC-кривые для этих значимых параметров субпопуляционного состава лимфоцитов показали, если до ауто-ТГСК доля B-клеток была <1,5%, то вероятность обнаружения вирусов составляла 86%, а если доля B-клеток была ≥ 1,5%, то вирусы у пациентов не обнаруживались в течение 10 дней после ауто-ТГСК (p=0,0095).

Заключение. Наиболее часто у пациентов с лимфомами после ауто-ТСГК наблюдалась реактивация HSV1, -2 и HHV6 в 16 и 23% соответственно. Частота выявления вирусной репликации увеличивалась с 26 до 42% в период восстановления гранулоцитпоэза на «+10» день. В период миелотоксического агранулоцитоза ДНК герпес-вирусов не определялась в крови, но выявлялась в иных биологических жидкостях. Одним из предикторов реактивации вирусной инфекции может служить снижение B-клеток от всех лимфоцитов и абсолютное содержание B-клеток в крови перед ауто-ТСГК.

Мангасарова Я. К.[1], Шмаков Р. Г.[2], Кравченко С. К.[1]

АГРЕССИВНЫЕ ЛИМФОМЫ У БЕРЕМЕННЫХ

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, [2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Введение. Редкая встречаемость агрессивных лимфом во время беременности, отсутствие единых подходов к лечению данных пациенток и информации о физическом развитии детей, частоты врожденной и приобретенной патологии новорожденных делает данную проблему актуальной.

Цель работы. Анализ результатов лечения больных агрессивными лимфомами, диагноз которым впервые установили на разных сроках беременности.

Материалы и методы. С 1993 по 2021 г. на лечении в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России находились 82 беременные женщины с лимфомами, из них 22 (27%) с агрессивными: первичная медиастинальная B-клеточная крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) (n=14), анапластическая крупноклеточная ALK+ лимфома (n=1), B-клеточная крупноклеточная лимфома (n=7). Медиана возраста пациенток составила 30 (21–37) лет. Медиана срока беременности на момент диагностики агрессивной лимфомы составила 22 недели (диапазон 11–32), 2 беременности были многоплодными.

Результаты и обсуждение. Химиотерапию в зависимости от варианта лимфомы (R+DA-EPOCH-21, VACOP-B, R+CHOP-21, CHOEP) во время беременности проводили в 86% случаев, 14% — в послеродовом периоде. Родилось 24 ребенка: 11 мальчиков, 13 девочек.

Заключение. В результате выбранной тактики и работы междисциплинарной команды врачей 21 пациентка завершила лечение и находится в полной ремиссии заболевания. Одна пациентка умерла в прогрессии заболевания. Все рожденные дети, несмотря на химиотерапию и выявленные у них перинатальные осложнения, живут без каких-либо отклонений в развитии.

Масликова У. В., Хамаганова Е. Г., Дроков М. Ю., Урыбин И. Ю., Михльцова Е. Д., Старикова О. С., Попова Н. Н., Конова З. В., Довыденко М. В., Королева О. М., Дубняк Д. С., Дмитрова А. А., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н.

ВЛИЯНИЕ «НАИЛУЧШЕГО» ГЕНОТИПА КИЛЛЕРНОГО ИММУНОГЛОБУЛИНОПОДОБНОГО РЕЦЕПТОРА НА РАЗВИТИЕ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ТРАНСПЛАНТАТА У РЕЦИПИЕНТОВ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Натуральные киллеры (НК) — клетки врождённой иммунной системы, которые первыми восстанавливаются после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) и играют важную роль в контроле над опухолью и защите от инфекций в ранний посттрансплантационный период. Функциональная активность НК-клеток зависит от наличия на их поверхности киллерного иммуноглобулиноподобного рецептора (КИР). В норме ингибирующий КИР распознаёт собственные клетки HLA и не повреждает их. Однако в случае алло-ТГСК имеется мисматч в генах КИР и их лигандах, т.к. HLA и КИР кодируются на разных хромосомах и наследуются не связанно. Таким образом, возможно негативное влияние тех или иных КИР реципиента в направлении «хозяин против трансплантата». Условно гены КИР разделены на три группы — «наилучшая», «лучшая», «нейтральная».

Цель работы. Изучить влияние «наилучшего» иммуноглобулиноподобного рецептора на развитие несостоятельности трансплантата у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток при злокачественных и незлокачественных заболеваниях по сравнению с «лучшими» и «нейтральными» КИР.

Материалы и методы. В исследовании были проанализированы образцы крови 66 реципиентов гемопоэтических стволовых клеток. Генотипирование осуществляли методом полимеразной цепной реакции с сиквенс-специфическими праймерами (PCR-SSP) с использованием наборов KIR Genotyping SSP Kit (IBAG Healthcare, Germany). Оценивалось влияние наличия «наилучшего»

генотипа КИР на развитие несостоятельности трансплантата. Характеристики пациентов представлены в табл. Статистический анализ данных проводился с использованием языка программирования R 4.1. Для оценки статистической значимости различий между двумя независимыми выборками использовался U-критерий Манна – Уитни. Различия признавались значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. На рисунке показано влияние генотипа КИР «лучший» на развитие несостоятельности трансплантата. По полученным данным, при наличии генотипа «наилучший» вероятность развития несостоятельности трансплантата значимо выше, чем при «нейтральном» и «лучшем» генотипе.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что при отсутствии у реципиента «наилучшего» генотипа КИР риск развития несостоятельности трансплантата снижается. С учётом небольшого накопленного опыта как в наших наблюдениях, так и в литературе, дальнейшие исследования имеют важное значение.

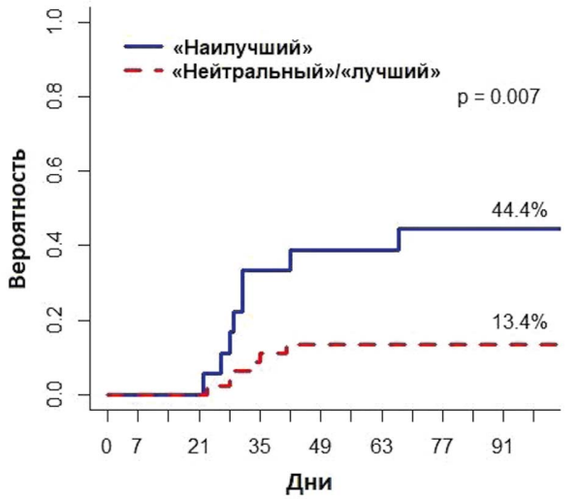


Таблица. Характеристики пациентов, включённых в исследование

Характеристика	«наилучший», N=18	«нейтральный» / «лучший», N=48	p-value
Пол			0,8
Женщина	9 (50%)	22 (46%)	
Мужчина	9 (50%)	26 (54%)	
Диагноз			0,031
Лимфома	1 (5.6%)	4 (8.3%)	
МДС[1]	3 (17%)	3 (6,2%)	
ОЛЛ[2]	5 (28%)	16 (33%)	
ОМЛ[3]	5 (28%)	24 (508%)	
ПМФ[4]	3 (17%)	0 (0%)	
ХМЛ[5]	1 (5.6%)	1 (2.1%)	
Тип донора			0,6
Неродственный частично совместимый	9 (50%)	14 (29%)	
Неродственный полностью совместимый	1 (5.6%)	3 (6.2%)	
Родственный частично совместимый	0 (0%)	1 (2.1%)	
Гаплоидентичный	8 (44%)	29 (60%)	
Родственный полностью совместимый	0 (0%)	1 (2.1%)	
Режим кондиционирования			>0,9
МАК[6]	2 (11%)	7 (15%)	
RIC[7]	16 (89%)	41 (85%)	
Несостоятельность трансплантата (НТ)			0,059
Нет	7 (39%)	22 (46%)	
Первичная НТ	8 (44%)	7 (15%)	
Вторичная НТ	2 (11%)	4 (8.3%)	
Первичная гипофункция трансплантата	1 (5.6%)	8 (17%)	
Вторичная несостоятельность трансплантата	0 (0%)	7 (15%)	
Смерть	6 (33%)	21 (44%)	0,4

[1] миелодиспластический синдром
[2] острый лимфобластный лейкоз
[3] острый миелобластный лейкоз
[4] первичный миелофиброз
[5] хронический миелоидный лейкоз
[6] миелоаблативное кондиционирование
[7] кондиционирование пониженной интенсивности

Миронова Д. А., Васильева В. А., Дроков М. Ю., Михальцова Е. Д., Королева О. М., Попова Н. Н., Дубняк Д. С., Дмитрова А. А., Никифорова Н. М., Сайдуллаева И. С., Карасева Л. А., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н.

КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АЛЛО-ТГСК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Вспышка новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванная SARS-CoV-2, приобрела характер пандемии 11 марта 2020 г. [1]. Группа пациентов с онкогематологическими заболеваниями, особенно пациенты после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), представляют особый интерес, учитывая их иммунокомпрометированное состояние, вследствие чего течение заболевания может отличаться более тяжелым характером.

Цель работы. Исследование общей выживаемости у пациентов после алло-ТГСК с разной степенью тяжести COVID-19.

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с 11 марта 2020 г. по 1 августа 2021 г. у 70 пациентов после алло-ТГСК, наблюдавшихся амбулаторно, была зарегистрирована инфекция COVID-19. Случай считался подтвержденным у пациентов при наличии РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в мазке со слизистой ротоглотки/носоглотки. Среди этих пациентов 3 заболели на сроке до 6 месяцев, 8 — на сроке 6–12 мес., 59 пациентов — на сроке более 12 месяцев после алло-ТГСК. Иммуносупрессивную терапию (ИСТ) при этом получали 29 человек. Признаки острой/хронической реакции «трансплантат против хозяина» (оРТПХ/хр-РТПХ) наблюдались у 36 человек. Поддерживающую полихимиотерапию, в том числе ингибиторы тирозинкиназ, получали 8 пациентов. Оценка степени тяжести проводилась согласно клиническим рекомендациям по лечению COVID-19 National Institutes of Health (NIH): бессимптомное, легкое, умеренное, тяжелое и критическое течение заболевания [2]. По классификации NIH бессимптомное течение наблюдалось у 7 пациентов. В легкой форме заболевание протекало практически у 32 пациентов. В средней степени тяжести заболевание перенесли 17 человек. Тяжелое и критическое течение COVID-19 было у 14 пациентов, со смертельным исходом — у 4. В госпитализации нуждалось 15 пациентов. В тяжелой и критической форме COVID-19 перенесли пациенты на поздних сроках после алло-ТГСК (> 6 мес. после алло-ТГСК), за исключением 1 пациента, переболевшего критической формой COVID-19 на раннем сроке после алло-ТГСК (< 6 мес. после алло-ТГСК). Среди 4 пациентов, умерших именно во время или от приближенных последствий COVID-19, все пациенты имели признаки РТПХ, 3 пациента получали ИСТ. Кроме того, еще 3 пациента погибло уже после выздоровления от COVID-19, на фоне инфекционных осложнений после алло-ТГСК.

Результаты и обсуждение. Несмотря на такое серьезное заболевание, при котором смертность у соматически здоровых больных составляет 9–10% [3, 4], по ряду работ из гематологических стационаров мира общая выживаемость (ОВ) у пациентов после алло-ТГСК через 6 недель после перенесенного COVID-19 составляет 77,9% [5]. В нашей работе ОВ для всех пациентов составила 89% (рис. 1), худшая ОВ (40%) была в группе больных с критическим течением COVID-19 (рис. 2).

Заключение. Нами была выявлена сопоставимая ОВ в общей группе больных после алло-ТГСК по сравнению со здоровыми лицами, перенесшими COVID-19. Это может быть обусловлено степенью ослабления иммунного ответа, что снижает вероятность цитокинового шторма. Пациентам после алло-ТГСК следует избегать факторов, приводящих к инфицированию SARS-CoV-2, а также рассмотреть возможность ранней вакцинации после алло-ТГСК при отсутствии противопоказаний [6].

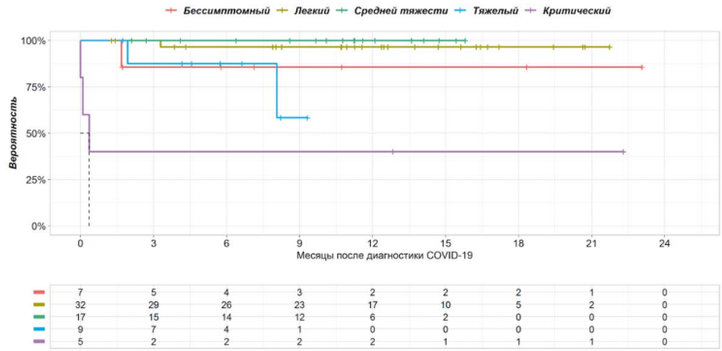


Рис. 1.

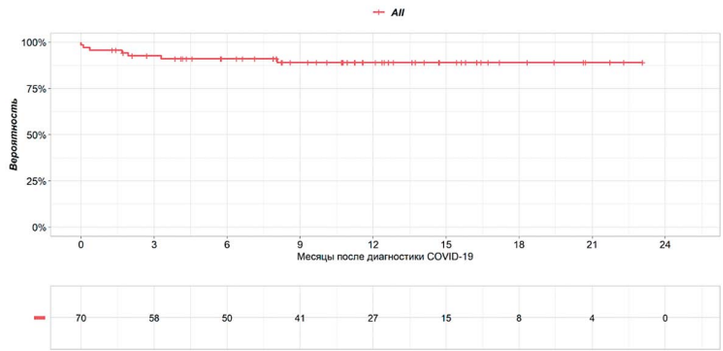


Рис. 2.

Михалева М. А.[1], Мартынкевич И. С.[1], Мотыко Е. В.[1], Булдаков И. А.[1], Петров С. В.[1], Кувшинов А. Ю.[1], Волошин С. В.[2]

СЕКВЕНИРОВАНИЕ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ В ИЗУЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

[1]ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России»,
[2]ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России

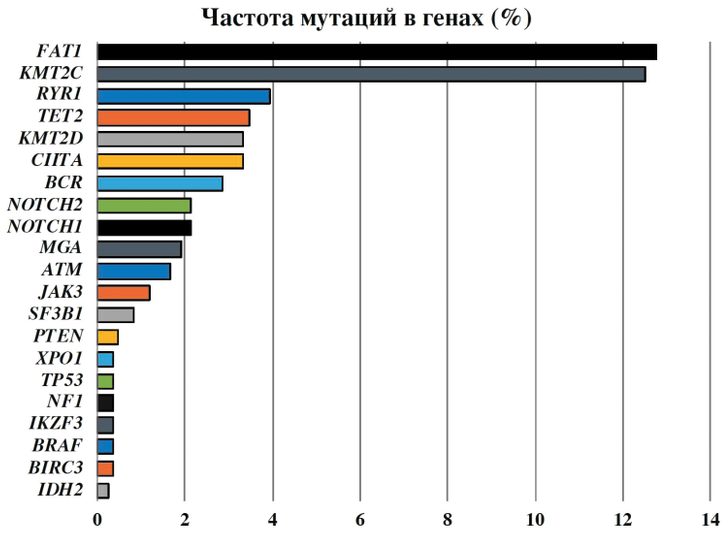
Введение. Применение цитогенетических и молекулярных методов в диагностике хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) позволило получить информацию о биологии опухолевого клона, ставшей фундаментальной. Активное использование технологии секвенирования нового поколения (Next-generation sequencing, NGS) создало условия для определения мутационного статуса ХЛЛ — генетической и эпигенетической изменчивости — основы гетерогенного течения заболевания. Выявление драйверных мутаций предоставляет возможность как стратифицировать пациентов на прогностические группы и подбирать оптимальную тактику лечения, так и вести направленный поиск новых мишеней для создания препаратов с большей эффективностью у больных ХЛЛ.

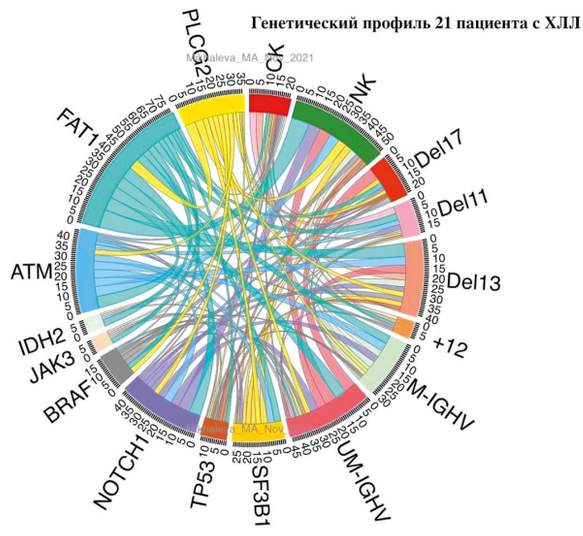
Цель работы. Исследовать мутационный статус у больных ХЛЛ с использованием «Лимфоидной таргетной NGS-панели генов».

Материалы и методы. В исследование было включено 86 пациентов с ХЛЛ: нелеченые (n=62) и рецидивирующие/рефрактерные (n=24). Диагноз ХЛЛ был верифицирован в соответствии с критериями iwCLL (iwCLL, Hallek et al., 2018). Стратификация осуществлялась по результатам молекулярно-генетических исследований (стандартное кариотипирование, FISH-исследование, определение мутационного статуса IGHV). Все пациенты имели показания к началу лечения. Схемы терапии: иммунохимиотерапия с анти-CD20-моноклональными антителами (n=48); монотерапия ингибиторами BTK (n=18) или Bcl-2 (n=3); комбинации таргетных препаратов (n=17). Секвенирование проводилось на платформе MiSeq (Illumina, USA) с применением разработанной «Лимфоидной таргетной NGS панели генов» (комплексная панель 117 генов). Образцы ДНК были выделены из В-лимфоцитов крови при помощи стандартного фенол-хлороформного метода. Средняя глубина прочтения — 1000x. Порог частоты встречаемости аллеля (VAF) — 2%. Клиническая значимость выявленных мутаций оценивалась с помощью открытых баз данных с применением *in silico* анализа.

Результаты и обсуждение. Проведено секвенирование 21 образца ДНК пациентов, в которых обнаружены генетические аберрации — 839 вариантов в 89/117 генах. Наиболее частые мутации: FAT1 (12,7%), обуславливающий рефрактерность к терапии; KMT2C (12,5%) и его паралог KMT2D (3,34%), ускоряющие процесс опухолевой пролиферации. В группе с неблагоприятным прогнозом течения заболевания у 14/24 пациентов были выявлены известные патогенные варианты мутаций (SF3B1 K700E, SF3B1 G742D, SF3B1 K666E, TP53 Lys120Glu, TP53 H179R, NOTCH1 P2514fs*4, NOTCH1 Q2404*, NOTCH1 Q2503*, BRAF D594G, BRAF K601N, PTEN (c.1321-2A> T), BIRC3 Q547fsX21, MGA R1246X, MGA F907fsX25, JAK3 V722L, IDH2 T352P, IKZF3 L162R) и у 2/24 — мутации вероятно патогенного характера (ATM Y2080, CNF1 M2217V, XPO1 E571K).

Заключение. Промежуточные данные исследования мутационного статуса с использованием NGS-технологии свидетельствуют о возможности ее применения в клинической практике. Для оценки корреляции с клинико-лабораторными характеристиками заболевания исследование продолжается.





Морозова Е. В., Рудакова Т. А., Власова Ю. Ю., Барабанщикова М. В., Моисеев И. С., Бондаренко С. Н., Кулагин А. Д.

ФАКТОРЫ РИСКА НЕПРИЖИВЛЕНИЯ И ГИПОФУНКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. Несмотря на значимые успехи терапии ингибиторами тирозинкиназ, алло-ТГСК остается одним из вариантов лечения хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ). Результаты алло-ТГСК ухудшаются при различных нарушениях функции трансплантата, ассоциированных с риском рецидива и осложнениями цитопении.

Цель работы. Оценить частоту, факторы риска и исходы первичного неприживления трансплантата (ПН) и тяжелой гипофункции трансплантата (тГФТ) после алло-ТГСК у пациентов с ХМЛ.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ вошел 121 пациент (медиана возраста 37 лет, 18–66; М77, Ж44) после алло-ТГСК по поводу ХМЛ от неродственного (78), родственного HLA-совместимого (34) и родственного гаплоидентичного донора (9). Критерии тГФТ: абсолютное число нейтрофилов (АЧН) < $0{,}5\times10^9$/л, и/или тромбоциты (Тр) < 20×10^9/л, и/или гемоглобин (Гем) < 70 г/л после приживления, полный или стабильный смешанный донорский химеризм > 90%, отсутствие рецидива, отторжения трансплантата и острой РТПХ III–IV степени.

Результаты и обсуждение. Приживление зарегистрировано у 106 (88%) пациентов с медианой времени восстановления АЧН более $0{,}5\times10^9$/л — 22 (8–58) дня. Приживление трансплантата документировано в 96, 89 и 78% при HLA-совместимых, частично HLA-совместимых и гаплоидентичных ТГСК соответственно (p=0,05). Рецидив ХМЛ развился в 31 случае с медианой времени после алло-ТГСК 106 (15–333) дней, в 5 случаях имелся рецидив / прогрессирование ХМЛ до Д30 после алло-ТГСК. ПН было зарегистрировано в 8 (7%) случаях. У пациентов с дополнительными хромосомными аномалиями (ДХА) частота ПН составила 14% против 2,5% при отсутствии ДХА (p=0,02). Тяжелая ГФТ развилась у 11 пациентов с кумулятивной частотой 8% (95% ДИ, 4–14) в течение 1 года после алло-ТГСК. Частота тГФТ составила 40% при использовании кондиционирования с суммарной дозой бусульфана 12 мг/кг, 14% — при 10 мг/кг и 6% — при 8 мг/кг, p=0,03. Другие факторы, предшествующие трансплантации, не показали какой-либо статистической корреляции с синдромами недостаточности трансплантата после ТГСК. Однолетняя безрецидивная летальность (БЛ) составила 26% (95% ДИ 18–35). При этом БЛ у пациентов с приживлением трансплантата была 23% (95% ДИ, 15–32) против 71% (95% ДИ, 39–96) у пациентов с ПН (p <0,0001), в то время как БЛ у пациентов с тГФТ составила 20% (95% ДИ, 5–59) по сравнению с 26% (95% ДИ, 18–36) у пациентов без тГФТ (p=0,74). Общая выживаемость (ОВ) в течение 1 года составила 60% (95% ДИ, 51–69). У пациентов с ПН ОВ составила 13% (95% ДИ, 0,7–42) против 64% (95% ДИ, 54–72) в случае приживления трансплантата (p<0,0001). Тяжелая ГФТ не имела статистически значимого влияния на ОВ: 73% (95% ДИ, 37–90) против 59% (95% ДИ, 49–69), p=0,47.

Заключение. ПН и тГФТ остаются серьезными проблемами при проведении алло-ТГСК при ХМЛ. Требуется дальнейшее изучение роли биологических характеристик ХМЛ в развитии данных состояний, а также оптимизация методов их профилактики.

Нестерова Е. С., Северина Н. А., Бидерман Б. В., Судариков А. Б., Ковригина А. М., Обухова Т. Н., Кравченко С. К., Куликов С. М., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

НОВОЕ СОЧЕТАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРИ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЕ 1-3А ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО ТИПА (Ц.Т) КАК ОСНОВА РИСК-АДАПТИВНОЙ ТЕРАПИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. ФЛ характеризуется клинической и морфологической гетерогенностью. В основе лежат патогенетические механизмы развития опухолевых клеток. Идентификация и оценка факторов риска является важнейшей задачей: позволяет оценивать и прогнозировать эффективность лечения, лежит в основе риск-адаптированных подходов к терапии.

Цель работы. Определить и оценить факторы риска для общей выживаемости (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) при ФЛ 1-3А ц.т.

Материалы и методы. В проспективное сравнительное исследование, проведенное с 2010 по 2021 г. в НМИЦ гематологии (г. Москва), включено 334 пациента с ФЛ 1–3А ц.т (женщины 209/334 (63%), мужчины 125/334 (37%), медиана возраста — 53 (21–83) г.). В 80/334 случаях (пациенты с доступными образцами биопсии) выполнен молекулярно-генетический анализ. Медиана наблюдения за больными 53 мес. Мутационный статус экзона 16 и интронный полиморфизм rs_2072407 гена EZH2 исследованы методом секвенирования по Сэнгеру. Реаранжировки BCL-2 определялись методом кариотипирования (СЦИ или FISH). Исследования выполнены на биоптатах л.у, взятых до начала терапии.

Результаты и обсуждение. В результате проведенного комбинированного анализа в однофакторной и пошаговой

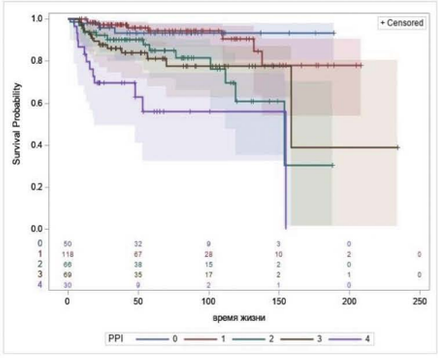


Рис. 1. ОВ больных ФЛ в зависимости от суммы баллов (количества факторов риска).

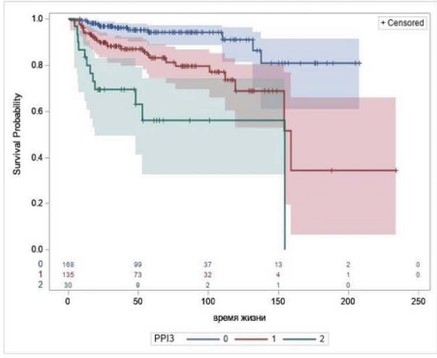


Рис. 2. ОВ больных ФЛ в зависимости от индекса PPI3: 0 – низкий риск (0–1 фактор), 1 – средний риск (2 фактора), 2 – высокий риск (3–4 фактора)

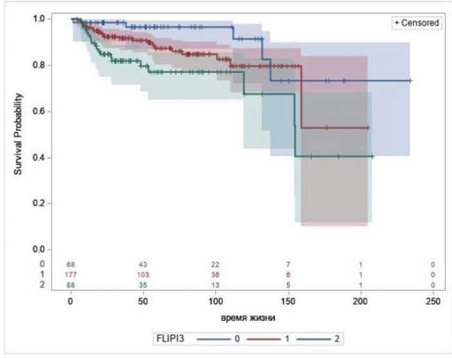


Рис. 3. ОВ больных ФЛ по группам риска FLIPI: 0 – низкий риск (0–1 фактор), 1 – средний риск (2 фактора), 2 – высокий риск (3–5 факторов)

многофакторной модели были отобраны следующие наиболее значимые факторы риска для ОВ и БСВ (события: прогрессия, рецидив, смерть): 3А ц.т vs 1–2 (p=0,0001), наличие/отсутствие bulky (p=0,005), Ki-67 >35% vs Ki-67 ≤35% (p=0,0008), короткий анамнез <7 мес. vs ≥7 мес. (p=0,14), генотип GG vs AA/AG по полиморфному аллелю rs_2072407 гена EZH2 (p=0,06), наличие/отсутствие реаранжировок BCL-2 (p=0,0001). 3А ц.т, bulky, Ki-67 >35%, анамнез <7 мес. объединены нами в новую прогностическую модель PPI (Personalized Predictive Index). PPI распределяет пациентов на 3 группы риска (PPI3): 0–1 — низкий риск, 2 — средний, 3–4 — высокий. 7-летняя ОВ для PPI: при отсутствии факторов риска — 92%, при наличии 1 фактора — 90%, при наличии 2 — 82%, при наличии 3 — 77%, при наличии 4 — 55% (p=0,0001) (рис. 1). 7-летняя ОВ больных для группы низкого риска PPI3 — 92%, для среднего риска — 80%, для высокого риска — 55% (p=0,0001) (рис. 2). Для сравнения: 7-летняя ОВ больных для группы низкого риска по FLIPI — 95%, для среднего риска — 86%, для высокого риска — 77% (p=0,0041) (рис. 3). PPI3 выглядит более точной для прогноза ОВ больных ФЛ. PPI3 более «контрастно» стратифицирует больных по группам риска при проведении иммунохимиотерапии. Включение в PPI3 биологических маркеров усилит информативность прогностической модели.

Заключение. Прогностическая модель PPI3 по сравнению с FLIPI обладает большей чувствительностью прогнозирования неблагоприятных событий у больных ФЛ, особенно в группе высокого риска. Наиболее значимыми биологическими маркерами, ассоциированными с благоприятным прогнозом при ФЛ, являются реаранжировки BCL-2 в сочетании с генотипом GG rs2072407 гена EZH2. Включение в PPI биологических маркеров увеличивает ее прогностическую ценность и улучшает возможность дифференцированного выбора терапии больных ФЛ.

Никитина Т. П.[1], Шевченко Ю. Л.[2], Ионова Т. И.[1], Мельниченко В. Я.[2]

АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

[1]Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ, [2]ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Введение. Согласно имеющимся данным, пандемия COVID-19 оказывает серьезное негативное влияние на качество жизни людей. Влияние пандемии может быть особенно существенным для такой уязвимой группы населения, как пациенты с онкогематологическими заболеваниями.

Цель работы. Цель исследования — изучить качество жизни и психические нарушения у онкогематологических больных, получающих плановое стационарное лечение на фоне пандемии COVID-19.

Материалы и методы. В анализ включены 83 пациента онкогематологического профиля, проходившие плановое лечение в НМХЦ им. Н.И. Пирогова в январе – феврале 2021 года и принимавшие участие в наблюдательном исследовании «Качество жизни на фоне пандемии коронавируса» (КЖ-Ков-21). Пациенты однократно заполняли следующие формы — цифровую оценочную шкалу (ЦОШ) качества жизни, Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS) и специальную анкету, содержащую социо-демографическую информацию и вопросы о связанных с пандемией проблемах в повседневной жизни. Средний возраст пациентов — 47,9±15,1 года (20–83); 70,9% — женщины. Из общего числа пациентов 28% указали, что болели COVID-19; 8,5% — не уверены, болели ли они COVID-19.

Результаты и обсуждение. В целом 60,3% пациентов отметили ухудшение своего качества жизни в период пандемии COVID-19. При этом у 37,4% пациентов ухудшение качества жизни было незначительным, а у 22,9% — существенным. Физическое функционирование за время пандемии ухудшилось у 39,5% пациентов (у 10% существенно); психоэмоциональное функционирование — у 45,7% пациентов (у 16,1% — существенно); негативные изменения взаимоотношений с близкими и в семье были выражены в меньшей степени (13,6 и 7,7%). Согласно ЦОШ качества жизни, 26,9% пациентов имели плохое/очень плохое качество жизни (0–5 баллов из 10), остальные — хорошее качество жизни. Повышенный/пограничный уровень тревоги установлен у 32,1%, повышенный/пограничный уровень депрессии — у 17,3% пациентов. Большинство пациентов (67,9%) отметили, что для них актуальны трудности, связанные с пандемией COVID-19, — возможные ограничения доступности медицинской помощи (50,9%), недостаток личного общения (41,8%), снижение доходов (27,3%), сложности с организацией жизни и работы в удаленном режиме (20%), обеспокоенность снижением уровня образования из-за пандемии (14,5%), потеря работы (10,9%).

Заключение. Более половины больных с онкогематологическими заболеваниями имели ухудшение качества жизни в период пандемии COVID-19. Негативные изменения в большей степени связаны с психоэмоциональным функционированием. У существенной доли пациентов наблюдались повышенные/пограничные уровни тревоги и/или депрессии. Для снижения рисков психических нарушений у данной группы пациентов в условиях пандемии COVID-19 целесообразным представляется скрининг поступающих в стационар на наличие высокого уровня тревоги и депрессии с целью оказания им психологической поддержки и более тщательного сопровождения во время лечебных мероприятий.

Обухова Т. Н., Кислицына М. А., Новикова Т. Ю., Бидерман Б. В., Орлова А. А., Сейдалиева К. Р., Судариков А. Б.

ДЕТЕКЦИЯ ДЕЛЕЦИИ 17P13/TP53 ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ МЕТОДОМ ARRAYCGH

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Делеция 17p13/TP53 (del17p) является фактором самого неблагоприятного прогноза и одним из основных критериев выбора терапии у больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ). FISH-исследование является частью рутинной диагностики del17p. В редких случаях при FISH у больных ХЛЛ отмечается значительное снижение интенсивности флюоресцентного сигнала (diminished, dim) от одного локуса 17p, что не позволяет сделать заключение об утрате гена TP53, так как ДНК-зонд гибридизуется с участком 17p13.1, включающим ген TP53 и около 70 kb за пределами его 5'- и 3'-концов. При arrayCGH выявляются субмикроскопические вариации числа копий (CNV) и потеря гетерозиготности при нормальном количестве копий (CN-LOH) вследствие однородительской дисомии (ОРД).

Цель работы. Определить участки делеции в локусе 17p13.1 и вовлечение гена TP53 при dim-FISH, а также другие CNV и CN-LOH методом arrayCGH.

Материалы и методы. С июня 2020 г. по май 2021 г. в НМИЦ гематологии FISH-исследование на наличие del17p с ДНК-зондом XL TP53/17cen (MetaSystems) выполнено 1384 больным ХЛЛ. 6 больным с dim-TP53 выполнены arrayCGH на микроматрице OGT 8x60k+SNP (Oxford Gene Technology) с использованием платформы Agilent Technology и исследование мутаций в гене TP53 (2–11-й экзоны) методом NGS согласно Pavlova et al.

Результаты и обсуждение. Del17p при FISH выявлена у 176 из 1384 больных (12,7%). У 6/1384 больных (0,4%) выявлен dim-TP53 (2 М, 4 Ж; медиана возраста — 65 лет: 28–73). В 4 случаях

из 6 (66,7%) наблюдались CNV-делеции в локусе гена TP53/17p13 различной длины, в 2 из них — частичная делеция гена TP53 (5–11-й и 2–11-й экзоны). В 1 случае протяженной делеции 17p13.1 (1,02 Mb) ген TP53 не был затронут, но делетирован рядом расположенный ген WRAP53, функционально связанный с TP53. У 1 больного без выявленных CNV в 17p обнаружен протяженный участок ОРД (15,97 Mb) в регионе 17p13.3p11.2, затрагивающий TP53. У 1 пациента не обнаружено CNV в 17p13. У всех больных выявлено ≥3 дополнительных CNV (комплексные нарушения кариотипа): хромотрипсис в 5q, амплификации 2p16.3 и 8q21.3q24.3 с вовлечением гена MYC, делеции 1q24.1q24.2, 9q21.11q34.3, 11q22.1q23.1 с вовлечением гена ATM, 10q23.2q24.1, делеции 13q14 различной протяженности, ОРД в локусах 1p36.11p35.1, 7q11.21q11.22 и 7q21.11q21.3 и другие нарушения. У всех 6 больных также выявлены (вероятно) патогенные мутации в гене TP53, у одного из них — 2. Только у пациента с dim-TP53 15%-я аллельная нагрузка мутации в гене TP53 была невысокой — 12%. Во всех остальных случаях (суммарная) VAF была более 40% (49–92%). Результаты представлены в таблице.

Заключение. Метод arrayCGH позволил нам уточнить структуру нарушений в локусе 17p13.1 при dim-TP53 по результатам FISH. В исследованной группе больных нарушения в 17p13.1 представлены делециями как с потерей гена TP53, так и с потерей рядом расположенного и функционально связанного гена WRAP53, а также ОРД с вовлечением TP53. Все случаи сопровождались (вероятно) патогенными мутациями в гене TP53 и комплексными нарушениями кариотипа. Таким образом, выявлены геномные аберрации в 17p13.1 как с известным клиническим значением (делеции гена TP53), так и с нарушениями, значение которых предстоит изучить.

Таблица. Результаты исследований методами FISH, arrayCGH и NGS

№	Пол	Возраст	FISH (*dim TP53*)	ArrayCGH			NGS *TP53*	
				TP53		Другие CNV и CN-LOH	Мутация, значение	VAF
				ISCN	Результат			
1/ETH	ж	73	95%	arr[hg19] 17p13.1(7,591,754-8,616,244)x1	Делеция части локуса 17p13.1, делеция генов *TP53* и *WRAP53*. Размер делеции — 522.16 kb.	Loss: 1q24.1q24.2 (941,2 kb); 4p15.2 (944,2 kb), 4q24 (944,2 kb), 13q14.2q14.3 (4,26 Mb), 17q21.31 (791,23 kb), 17q21.32 (582,97 kb), 17q25.1 (685,84 kb), 17q25.3 (1,07 Mb)	p.C135F, патогенная	92%
2/КТД	ж	71	90%	arr[hg19] 17p13.3p11.2 (1,135,130-17,103,280)x2 hmz	17p в норме, делеции гена *TP53* нет. LOH в регионе 17p13.3p11.2 затрагивает ген *TP53*. Размер LOH — 15.97 Mb.	CN-LOH: 7q11.21q11.22 (8,42 Mb) Loss: 4q24 — (825,9 kb); 13q14.11q21.1 (15,76 Mb) Gain: 8q21.3q24.3 (57,86 Mb) — *MYC*	p.C242Y, патогенная	90%
3/КФА	ж	28	20%	arr[hg19] 17p13.3p13.1(10,152-7,579,190)x1	Делеция локуса 17p13.1p13.3, делеция части гена *TP53* (экзоны 5-11). Размер делеции — 7.57 Mb.	5q хромотрипсис — arr(5q)cth Gain: 4p16.3 (92.68Kb) Loss: 6p21.32p21.2 (6,9 Mb); 6p21.1p11.2 (13,56 Mb); 9q21.11q21.31 (10,87 Mb); 9q22.32q34.3 (40,39 Mb); 10 q23.2q24.1 (8,26 Mb); 11q11q12.1 (24,7 Mb); 13q14.13q34 (68.38Mb); 15q11.2q15.2 (20,07 Mb); 15q21.3q22.2 (14.42Mb); 15q25.2q26.1 (8,63 Mb)	p.R273H патогенная	65%
4/КСВ	м	60	15%	arr(X,Y) x1,(1-22) x2	17p в норме, ген *TP53* в норме.	Gain: 2p16.3p16.2 (3.06Mb); 10q15.3q23.1 (86.66Mb); Loss: 11q22.1q23.1 (7,54Mb)- *ATM*; 13q14.11q14.3 (12,5 Mb)	p.T125T вероятно, патогенная (регион сплайсинга)	12%
5/ СТС	ж	70	44%	arr[hg19] 17p13.1(7,202,685-7,590,539)x1	Мозаичная делеция части локуса 17p13.1, Мозаичная делеция части гена *TP53* (экзоны 2-11). Размер делеции — 387,87 kb.	CN-LOH: 1p36.11p35.1 (8, 8 Mb); 7q21.11q21.3 — 7,48 Mb Gain: 4p16.3 (55,36 kB); 6p25.3p23 (13.8 Mb) Loss: 13q14.2q14.3 (426, kb)	p.R175H, p.V173L, патогенные	47%; 17%
6/ОАВ	м	50	91%	arr[hg19] 17p13.1(7,591,754-8,616,244)x1	Делеция части локуса 17p13.1, ген *TP53* в норме, рядом делеция гена *WRAP53*. Размер делеции — 1.02 Mb.	Gain: 2p25.3p14 (68,19 Mb); 12p13.32 (992,36 kb); 13q12.12 (251,53 kb); 16q21q24.3 (27,84 Mb) Loss: 2q22.1q24.2 (22,9 Mb); 12q24.31q24.32 (6,4 Mb); 13q12.11q12.12 (3,26 Mb); 14q11.2 (1,23 Mb); 14q12 (5,03 Mb); 14q13.1q13.3 (2,45 Mb); 17q25.1q25.3 (4,1 Mb)	p.I195T патогенная	49%

Олейник Ю. А.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОРЕЦИДИВНОГО КУРСА ХИМИОТЕРАПИИ BEGEV-BV У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВАМИ И РЕФРАКТЕРНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы

Введение. В реальной российской клинической практике до 30% пациентов с лимфомой Ходжкина нуждаются в проведении второй и последующих линий терапии. Стандартная терапия (DHAP/ICE/IGEV + ауто-ТСКК) позволяет достигнуть длительных ответов не более чем у 40% больных. Брентуксимаб ведотин и ингибиторы PD-1 продемонстрировали высокую эффективность в третьей и последующих линиях терапии ЛХ. Это позволяет включить данные препараты во вторую линию терапии.

Цель работы. Оценить ответ на терапию, нежелательные явления, мобилизационную способность противорецидивного курса BeGEV-BV у пациентов с рецидивами и резистентными формами лимфомы Ходжкина после 1–2-й линий терапии.

Материалы и методы. В исследование включались пациенты — кандидаты для ауто-ТСКК после 1–2-й линий предшествующей терапии. Пациентам планировалось проведение 2 курсов по схеме BeGEV-BV (бендамустин 90 мг/кв.м. во 2–3-й дни, гемцитабин 800 мг/кв.м. в 1-й и 4-й дни, винорельбин 20 мг/кв.м. в 1-й день, преднизолон 100 мг в 1–4-й дни, брентуксимаб ведотин 1,8 мг/кг в 1-й день) с оценкой ответа на основании данных ПЭТ-КТ. При достижении ПЭТ-негативной ремиссии проводился третий курс терапии и выполнялась ауто-ТСКК (BEAM + брентуксимаб ведотин). При достижении частичного ответа после 2 курсов BeGEV-BV проводилось еще 2 курса терапии с оценкой ответа после 4 курсов. При достижении ПР после 4 курсов выполнялась ауто-ТСКК, при отсутствии ПР констатировалась неудача в терапии и пациенту проводилась терапия с включением ингибиторов PD-1.

Результаты и обсуждение. В исследование включены 14 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, проходившие лечение в ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина в 2020–2021 гг. В исследуемой группе 7 мужчин и 7 женщин. Первично-рефрактерное течение у 8 пациентов (57%), ранний рецидив — у 4 (28%), поздний — у 2 (15%). Полный метаболический ответ после 2 курсов химиотерапии BeGEV-BV достигнут у 8 пациентов (57%). В 13/14 случаях (92%) выполнена эффективная мобилизация периферических стволовых кроветворных клеток ($CD34^+$ более 2,0 млн/кг). Нежелательные явления отмечены у 7 пациентов (50%): кожная токсичность — 5 пациентов, сепсис — 2, водно-электролитные нарушения — 1 (гипонатриемия), агранулоцитоз — 5. У 2 пациентов терапия деэскалирована из-за токсичности

до комбинаций бендамустина с брентуксимабом или ниволумабом, но с последующим выполнением ауто-ТСКК.

Заключение. Курс химиотерапии BeGEV-BV обладает высокой эффективностью и мобилизационной способностью, но у 7 из 14 пациентов отмечались нежелательные явления 3–4-й степени. Таким образом, с целью снижения токсичности была произведена деэскалация дозы бендамустина с 90 до 70 мг/кв.м.

Павлова Д. Е.

ИНТЕГРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ С ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»

Введение. Хирургические вмешательства на челюстно-лицевой области у детей с сосудистыми мальформациями и воспалением несут дополнительные риски развития тромботических и геморрагических осложнений в интра- и послеоперационном периоде. В работе рассматриваются классические и интегральные методы оценки гемостаза, их возможности в выявлении гипер- и гипокоагуляционных состояний. Обсуждаются различия результатов между группами заболеваний.

Цель работы. Определить эффективность выявления гипер- и гипокоагуляционных состояний при различных нозологических формах заболеваний с помощью классических коагулологических тестов, тромбоэластографии и тромбодинамики.

Материалы и методы. Оцениваются три группы пациентов: имеющие сосудистые мальформации челюстно-лицевой области, имеющие воспалительные заболевания челюстно-лицевой области и группа контроля. Проводится статистическое сравнение показателей коагулограммы, тромбоэластографии и тромбодинамики в трех группах.

Результаты и обсуждение. Класические тесты не выявляют статистически значимых различий в группе мальформации по сравнению с группой контроля. Интегральные тесты, напротив, показывают достоверное смещение баланса свертывающей системы в сторону гиперкоагуляции и гиперагрегации в группе мальформации и воспаление. Отмечается разница в выраженности этих изменений среди этих двух групп.

Заключение. Интегральные тесты могут являться дополнительным инструментом в диагностике нарушений гемостаза у детей с челюстно-лицевой патологией. Интересна возможность их использования в комплексе для подготовки к хирургическому вмешательству, формирования групп риска возникновения тромботических и геморрагических осложнений, индивидуального выбора корректоров гемостаза (антикоагулянтная и дезагрегантная терапия), принятия решения об использовании компонентов донорской крови и лекарственных препаратов.

Пластинина Л. В.[1], Аль-Ради Л. С.[1], Моисеева Т. Н.[1], Барях Е. А.[2], Желнова Е. И.[2], Туполева Т. А.[1]

ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРОТИВ SARS-COV-2 У ПАЦИЕНТОВ С ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНЫМ ЛЕЙКОЗОМ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 И/ИЛИ ВАКЦИНАЦИИ

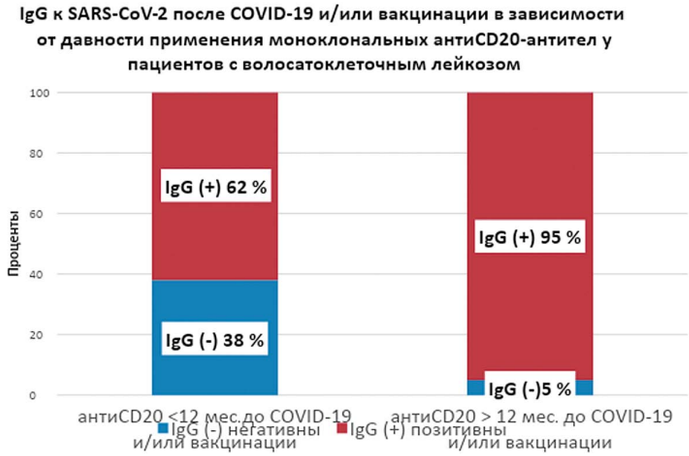
[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ГКБ № 52 «Департамента здравоохранения города Москвы»

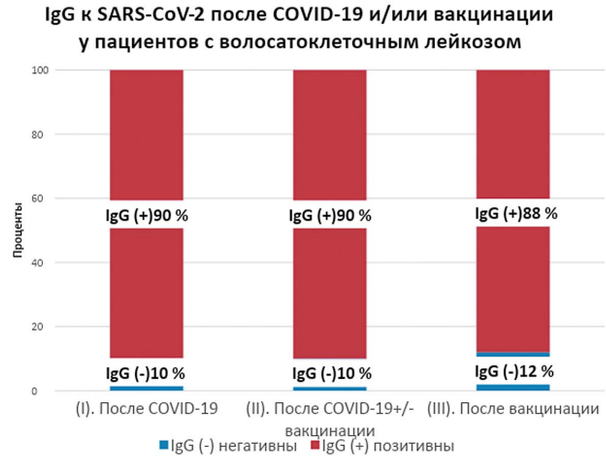
Введение. Гуморальное звено иммунного ответа может быть нарушено у пациентов с гематологическими заболеваниями, в т.ч. после перенесенного иммунохимиотерапевтического лечения. В условиях пандемии COVID-19 оценка гуморального иммунного ответа против SARS-CoV-2 представляется актуальной и важной задачей, особенно у иммунокомпрометированных больных.

Цель работы. Оценить гуморальный иммунный ответ к SARS-CoV-2 у пациентов с волосатоклеточным лейкозом (ВКЛ), перенесших COVID-19 и/или вакцинированных против SARS-CoV-2.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 118 пациентов с ВКЛ, наблюдающихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, которые перенесли COVID-19 с марта 2020 по октябрь 2021 г. и/или вакцинировались против SARS-CoV-2 с января по октябрь 2021 г. Диагноз ВКЛ устанавливался на основании стандартных лабораторно-инструментальных исследований, включая иммунофенотипирование, определение мутации в гене BRAF. Диагноз COVID-19 подтверждался наличием РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР и/или выявлением после перенесенной инфекции антител IgM и/или IgG к SARS-CoV-2 в крови методом иммуноферментного анализа и/или характерной КТ-картиной вирусной пневмонии. Вакцинация в большинстве случаев (89%) проводилась комбинированной векторной вакциной «Гам-КОВИД-Вак». Гуморальный иммунный ответ оценивался по наличию антител (IgG против SARS-CoV-2) у 91 (77%) пациента.

Результаты и обсуждение. Пациенты были разделены на 3 группы: I) 69,5% (n=82) пациентов перенесли COVID-19 и не вакцинировались; II) 14,5% (n=17) пациентов перенесли COVID-19 до или после вакцинации; III) 16% (n=19) пациентов были вакцинированы и не болели COVID-19. В I группе у 90% (n=58/64) пациентов выявлялись антитела IgG против SARS-CoV-2. Сероконверсию имели также 90% (n=9/10) пациентов II группы.





В III группе положительные результаты на антитела имели 88% (n=15/17) больных. В анамнезе 36% (n=43) пациентов проводилась терапия моноклональными анти-CD20-антителами в период лечения ВКЛ. Иммунный ответ в данной группе оценен у 34 больных, из которых 82% пациентов имели серопозитивные результаты. Сроки введения моноклональных анти-CD20-антител до COVID-19 или вакцинации составили от 9 дней до 146 мес. Пациенты, получившие терапию моноклональными анти-CD20 антителами < 12 мес. до развития COVID-19/вакцинации, в 38% случаях оказались серонегативны по сравнению с 5% пациентов, которые получали терапию анти-CD20-антителами в срок >12 мес. до COVID-19/вакцинации.

Заключение. Подавляющее большинство пациентов с ВКЛ как после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19, так и после вакцинации имеют сохранный гуморальный иммунный ответ против SARS-CoV-2. При давности применения моноклональных анти-CD20 антител < 12 мес. до развития COVID-19 или вакцинации у пациентов с ВКЛ в 7 раз чаще встречались серонегативные результаты по антителам IgG против SARS-CoV-2, чем в группе больных, получивших иммунотерапию в срок > 12 мес.

Познякова Ю. М., Пшеничникова О. С., Клебанова Е. Е., Мамлеева С. Ю., Галстян Г. М., Сурин В. Л.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА АПШОУШУЛЬМАНА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) — это наследственное или приобретенное заболевание, проявляющееся тромбоцитопенией потребления, микроангиопатической гемолитической анемией и дисфункцией различных органов и систем. Причиной развития ТТП является функциональный или количественный дефицит металлопротеиназы ADAMTS13.

Цель работы. Установление спектра мутаций гена ADAMTS13 в российской популяции больных врожденной ТТП и оптимизация методов ДНК-диагностики ТТП.

Материалы и методы. Проанализировали ген ADAMTS13 у 17 неродственных пациентов с эпизодами ТТП неизвестного происхождения (идиопатического или врожденного). ДНК экстрагировали из клеток периферической крови фенол-хлороформным методом, и все 29 экзонов гена исследовали с помощью секвенирования по методу Сэнгера.

Результаты и обсуждение. У 7 из 17 обследованных пациентов идентифицировано 5 различных нарушений в гене ADAMTS13, обуславливающих развитие врожденной ТТП. Всего найдено 13 мутаций: у 6 пациентов по 2 мутации и у 1 пациента одна мутация (табл.). Среди патогенных вариантов, ассоциированных с врожденной ТТП, обнаружено 2 мутации сдвига рамки считывания, c.3198_3199delCT и c.4143insA (у 4 пациентов), 3 миссенс-мутации — p.Arg1060Trp (4 пациента), p.Arg116Pro и p.Trp387Ser (по одному пациенту). Среди выявленных мутаций гена ADAMTS13 две миссенс-мутации оказались новыми: p.Arg116Pro и p.Trp387Ser. Анализ в программах SIFT, PolyPhen2, Provean и MutationTaster показал их патогенность. Несмотря на ограниченный размер выборки больных с наследственной формой ТТП, исследованных в данной работе, можно сделать вывод о том, что распространенные во многих европейских популяциях варианты c.4143insA и p.Arg1060Trp являются мажорными и в России. Каждая из них встретилась 5 раз, причем хотя бы одна из них была у всех 7 пациентов (табл.). Необходимо сократить время на проведение дифференциальной диагностики форм ТТП, которая затруднена большими размерами и сложной организацией гена ADAMTS13 (29 экзонов). Наличие мажорных мутаций позволяет разрабатывать методики генетического экспресс-анализа, основанные на использовании аллель-специфичной ПЦР. По результатам проведенного исследования разрабатываются аллель-специфичные ПЦР-системы тестирования патогенных вариантов p.Arg1060Trp и c.4143insA, которые позволят проводить экспресс-диагностику врожденной ТТП в течение суток.

Заключение. Тестирование мутаций в гене ADAMTS13 является важным диагностическим инструментом, позволяющим различить наследственную и приобретенную формы ТТП, для лечения которых применяются принципиально разные терапевтические подходы.

Таблица. Выявленные мутации гена ADAMTS13

Пациент	Пол	Возраст	Мутация	
AD2	М	36	?	c.4143insA
AD4	Ж	21	Arg1060Trp	c.4143insA
AD6-1	М	11	c.3198_3199delCT	c.4143insA
AD8	Ж	31	Trp387Ser	Arg1060Trp
AD22	Ж	23	Arg1060Trp	Arg1060Trp
AD24	Ж	34	Arg116Pro	Arg1060Trp
AD26	Ж	30	c.4143insA	c.4143insA

Рогачева Ю. А., Попова М. О., Синяев А. А., Маркелов В. В., Спиридонова А. А., Власова Ю. Ю., Голощапов О. В., Бондаренко С. Н., Зубаровская Л. С., Кулагин А. Д.

ВЛИЯНИЕ КОЛОНИЗАЦИИ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ БАКТЕРИЯМИ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ НА РАЗВИТИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ РАННЕГО ПЕРИОДА ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. Бактерии с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), а особенно грамотрицательные (Гр «–») штаммы, являются одной из главных проблем современной онкологии и гематологии.

Цель работы. Изучить влияние колонизации нестерильных сайтов на развитие тяжелых инфекционных осложнений в ранний период после аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТГСК).

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 288 пациентов, которым была выполнена первая алло-ТГСК за период с 2018 по 2019 год в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой (CIC 725). Медиана возраста составила 32 (18–66) года, мужчины — 53% (n=152). Трансплантация была выполнена в большинстве случаев от полностью совместимого неродственного донора — 42% (n=120) и в 26% (n=75) от гаплоидентичного донора. Основное заболевание преимущественно было представлено острыми лейкозами — 62% (n=178).

Результаты и обсуждение. Колонизация нестерильных сайтов перед алло-ТГСК по крайней мере одной Гр «–» бактерией с МЛУ определялась у 28% (n=64). В большинстве случаев резистентность обусловлена бактериями, продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС) — 86% (n=55), тогда как карбапенемазы в комбинации с БЛРС определялись у 14% (n=9) пациентов. Этиология колонизации была представлена: *K. Pneumoniae* — 55% (n=35), *E. coli* — 21% (n=14), *Pseudomonas spp.* — 11% (n=7), *Citrobacter spp.* — 2,5% (n=2), *Enterobacter spp.* — 1,5% (n=1), *Acinetobacter spp.* — 1,5% (n=1) и 7,5% (n=4) пациентов были колонизированы более чем одной бактерией, включая *K. pneumonia*. После трансплантации колонизация нестерильных сайтов составила 56% (n=161) и была значимо выше, чем до трансплантации (p=0,001), преимущественно за счет карбапенем- и БЛРС-продуцирующих бактерий — 73% (n=118) (p=0,001). Этиология колонизации после алло-ТГСК была представлена: *K. pneumoniae* — 61,5% (n=99), *E. coli* — 7,4%

(n=12), *Pseudomonas spp.* — 14% (n=23), *Enterobacter spp.* — 0,6% (n=1), *Chryseobacterium indologenes* — 0,6% (n=1), *Proteus spp.* — 1,9% (n=3) *Acinetobacter spp.* — 3,7% (n=6) и 10,3% (n=16) пациентов были колонизированы более чем одной бактерией, включая *K. pneumonia*. Инфекция кровотока в раннем периоде после трансплантации развилась в 26% (n=76), и в 56% (n=43) была обусловлена Гр «–» бактерией с МЛУ. Этиология инфекции кровотока включала *K. pneumoniae* — 51%, *E. coli* — 26,5%, *Pseudomonas spp.* — 11,6%, *Acinetobacter spp.* — 4,6%, а также *K. pneumonia* в комбинации с другими бактериями — 6,3%. Инфекции кровотока были вызваны бактериями, идентичными колонизации, которая определялась за 2 недели до развития инфекции у 69% (n=30) пациентов. Колонизация Гр «–» бактериями была ассоциирована с развитием инфекции кровотока (p <0,0001). ОВ 100 дней составила 85,1% и была значимо ниже у пациентов с колонизацией нестерильных сайтов Гр «–» бактериями с МЛУ по сравнению с пациентами без колонизации: 60,6% vs 88,2% (p=0,001).

Заключение. Колонизация Гр «–» бактериями с МЛУ значимо ассоциирована с развитием инфекций кровотока в раннем периоде после ТГСК.

Романенко Н. А.

ЧАСТОТА ОСЛОЖНЕНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ЦЕНТРАЛЬНЫМ ВЕНОЗНЫМ КАТЕТЕРОМ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России

Введение. Центральный венозный катетер (ЦВК) обеспечивает сосудистый доступ для проведения инфузионной, аферентной терапии, заготовки кроветворных клеток у онкогематологических больных.

Цель работы. Изучить частоту осложнений, ассоциированных с ЦВК.

Материалы и методы. Проведен анализ катетеризаций центральных вен у 2856 больных с заболеваниями системы крови в возрасте 21–89 лет (Me=51,5 года) в гематологической клинике с 2003 по 2021 г. Правая подключичная вена катетеризирована у 82,1%, пациентов, левая — у 17,6%, яремная — у 0,3%.

Результаты и обсуждение. Непосредственно ассоциированные с постановкой ЦВК осложнения выявлены в виде гематомы у 117 (4,1%) пациентов, пункции артерии — у 79 (2,8%), в одном случае катетеризирована *a. Subclavia dextra*, кровотечение из катетерного хода — у 78 (2,7%), из которых 54 (1,9%) кровотечения — непосредственно после процедуры, а 24 (0,8%) — спустя 2–4 часа, при этом у 24 (0,8%) больных для остановки кровотечения потребовалось удалить ЦВК; выраженная лимфорея из катетерного хода — у 41 (1,4%), у 4 — пневмоторакс и у 2 — кровохарканье (в течение 1–4 часов) с клинически незначимым пневмотораксом (0,2%), а также локальная боль, парестезии и слабость верхней конечности (продолжительностью 1–2 суток) документированы у 45 (1,6%) больных, общая слабость, коллапс — у 32 (1,1%) и аллергическая реакция (на анестетик) в виде отека Квинке — у 2 (0,1%). Отсроченные осложнения (на 1–21 сутки): инфильтрат с тромбозом, тромбофлебит *v. Subclavia* — у 74 (2,6%) пациентов; катетер-ассоциированные инфекции — у 71 (2,5%) больного: грамположительная культура определена в 61,8% случаев, грамотрицательная — в 30,4%. При этом у 12 пациентов определено 2 и более культур микроорганизмов.

Заключение. Среди катетер-ассоциированных нежелательных явлений и осложнений более частыми являются геморрагические (гематома), пункция артерии; среди инфекционных осложнений преобладала грамположительная микрофлора.

Рубаненко О. А., Рубаненко А. О., Давыдкин И. Л.

ЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ И ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА СМЕРТИ ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ С КАРОТИДНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

Введение. Развитие атеросклероза наряду с изменениями липидного профиля тесно связано с нарушениями в системе гемостаза. В настоящее время не вызывает сомнения, что тромбоз, возникающий на месте атеросклеротической бляшки с поврежденной поверхностью, является решающим патогенетическим фактором прогрессирования ИБС и возникновения острых коронарных событий.

Цель работы. Выявить взаимосвязь между показателями липидного обмена, гемостаза и риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с атеросклерозом каротидных артерий.

Материалы и методы. В исследование включено 104 пациента с каротидным атеросклерозом, средний возраст составил 47,5±6,7 года. Всем больным исследовали липидный спектр крови с определением уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов (ТГ). Для оценки состояния системы гемостаза определяли уровень фибриногена, АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (АДФ-ИАТ), D-димера, фактора Виллебранда (фВ). Для выявления характера и степени выраженности атеросклеротического поражения экстракраниальных отделов артерий брахиоцефального ствола использовали ультразвуковое триплексное сканирование. Все пациенты разделены на 2 группы: 1-ю группу составил 51 пациент категории высокого риска, 2-ю группу, сопоставимую по полу, возрасту и частоте сопутствующих заболеваний, — 53 пациента категории очень высокого риска смерти от ССЗ.

Результаты и обсуждение. У больных 2-й группы средний уровень ТГ оказался на 19% (p=0,03), фВ — на 12,7% (p<0,001), D-димера — на 21,8% (p=0,04) соответственно выше, а время начала АДФ-ИАТ — на 6,8% меньше (p=0,002) по сравнению с пациентами 1-й группы. При проведении корреляционного анализа были выявлены ассоциации между уровнем фВ (R=0,36, p=0,001), АДФ-ИАТ (R=–0,28, p=0,002), ТГ (R=0,2, p=0,03), D-димера (R=0,2, p=0,04), а также наличием стенозов ВСА (R=0,28, p=0,02) и риском смерти от ССЗ у больных с каротидным атеросклерозом. Чувствительность и специфичность вышеуказанных показателей в прогнозировании риска смерти от ССЗ у больных с каротидным атеросклерозом составила: для уровня ТГ>2 ммоль/л — 33,3 и 86,7%; фВ>140% — 95 и 53,3%; D — димера > 1 μg/мл — 43,3 и 71,7%; АДФ-ИАТ<13,5 сек — 75 и 53,3%; для наличии стенозов ВСА — 61,7 и 66,7% соответственно.

Заключение. У больных категории очень высокого риска наряду с нарушениями липидного обмена отмечается более выраженная эндотелиальная дисфункция, активация тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза и более частое развитие гемодинамически значимых стенозов ВСА. Вышеуказанные показатели могут использоваться для стратификации риска смерти от ССЗ у больных с каротидным атеросклерозом.

Саломашкина В. В., Сурин В. Л., Пшеничникова О. С.

МАНИФЕСТАЦИЯ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ ГА У ДЕВОЧКИ И ВОЗНИКНОВЕНИЕ АСИММЕТРИЧНОЙ ИНАКТИВАЦИИ Х-ХРОМОСОМЫ В ПРЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В клетках самок млекопитающих в эмбриогенезе происходит случайная инактивация одной из двух Х-хромосом. Иногда происходит асимметричная инактивация Х-хромосомы (АИХ), когда в большинстве или во всех клетках организма инактивированной оказывается одна и та же Х-хромосома. У человека полная АИХ является причиной манифестации Х-сцепленных заболеваний у женщин, в частности гемофилии А (ГА). Существует наследственная форма, при которой АИХ передается от матери к дочери, но анализ популяции в целом показывает, что вероятность рождения дочери с АИХ не зависит от Х-инактивации у матери. Показана АИХ хромосомы, унаследованной от отца. В ходе рутинного мутационного анализа семьи облигатной носительницы ГА с целью планирования ею беременности мы выявили мутацию в гене F8, ведущую к сдвигу рамки считывания и тяжелой форме ГА. Анализ плода показал, что плод является девочкой — гетерозиготной носительницей мутации; оснований для прерывания беременности не было выявлено. Однако практически сразу после рождения у девочки проявились симптомы тяжелой ГА и FVIII:C 1%.

Цель работы. Определение причины манифестации тяжелой формы ГА у девочки с носительством мутации в гене F8 и сопоставление результатов с литературными данными.

Материалы и методы. Материал пациентов был представлен цельной кровью и ворсинами хориона (плод). Мутационный и гаплотипический анализы описаны в работе Salomashkina et al., 2021; анализ АИХ на основе гена AR (HUMARA) — в работе Сурин и др., 2018. Семейный анализ и анализ АИХ проводились с помощью электрофореза в ПААГ.

Результаты и обсуждение. Дополнительный анализ метилирования в плодном материале (11-я неделя беременности) показал практически полную АИХ (рис. А). Инактивированная Х-хромосома была унаследована от папы девочки; у ее матери и сестры не было выявлено АИХ (спорадическая АИХ). Показано расхождение между результатами семейного анализа по маркерам в генах F8 и AR (рис. Б). Поскольку расстояние между F8 и AR ≈87 млн п.н., это может объясняться кроссинговером между Х-хромосомами матери. Ранее описано выявление АИХ на 18–20-й неделе беременности в амниотической жидкости, но т.к. биопсия хориона и амниоцентез являются инвазивными процедурами, прямых данных о времени формирования АИХ мало. Поскольку все генетические маркеры, используемые для диагностики метилирования Х-хромосомы, находятся недалеко от гена AR, при диагностике ГА существует вероятность кроссинговера. В целом, несмотря на представление о роли АИХ в манифестации Х-хромосомных болезней у женщин, в пренатальной диагностике она не учитывается.

Заключение. Хотя явление АИХ широко известно, в нашей лаборатории этот случай стал первым за практически 30 лет. Тяжесть проявлений ГА у девочки-носительницы заставляет задуматься о включении анализа АИХ в пренатальную диагностику. Аргументами против такого шага являются противоречивые литературные данные, несовершенство методики и этические соображения. Примечателен сам факт того, что диагностика АИХ возможна уже на 11-й неделе беременности. Насколько нам известно, это самая ранняя регистрация АИХ в онтогенезе.

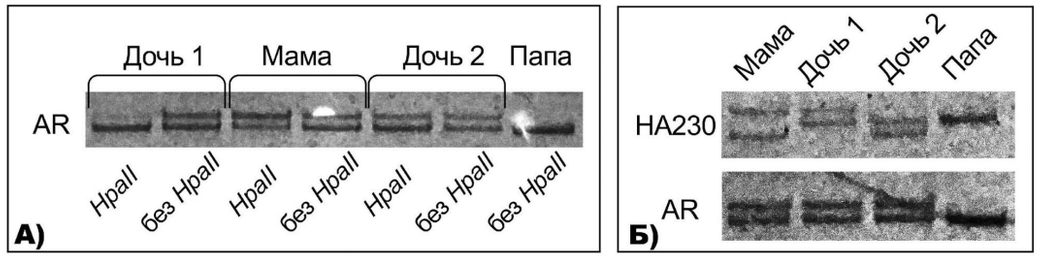


Рисунок. А) Результат проверки инактивации Х-хромосомы с использованием локуса AR; "*HpaII*", "без *HpaII*" - ПЦР с ДНК, предварительно обработанной и не обработанной рестриктазой *HpaII*, соответственно. Аллель, амплифицирующаяся после обработки *HpaII*, считается метилированной и инактивированной. Б) Иллюстрация расхождения в результатах анализа микросателлитных локусов: локус HA230 расположен в непосредственной близости от гена F8, локус AR расположен в гене AR (расстояние около 87 млн п.н.).

Селиванова Д. С.[1], Гончарова М. В.[2], Лучинина Ю. А.[2], Пшеничникова О. С.[1], Карпова И. В.[1], Чернецкая Д. М.[1], Пустовойт Я. С.[3], Соловьева Т. И.[1], Пономарев Р. В.[1], Лукина Е. А.[1], Пивник А. В.[4], Сурин В. Л.[1]

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТРОЙ ПЕРЕМЕЖАЮЩЕЙСЯ ПОРФИРИИ В РОССИИ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]Институт психолингвистики им. Макса Планка, Нидерланды, [3]не работает в науке, [4]Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы

Введение. Острая перемежающаяся порфирия (ОПП; OMIM#176000) является наиболее распространенной и тяжелой формой порфирии. Это доминантное наследственное заболевание с низкой пенетрантностью, вызванное мутациями в гене, кодирующем гидроксиметилбилансинтазу (HMBS), третий фермент цикла биосинтеза гема.

Цель работы. Представлены результаты многолетнего генетического исследования по диагностике ОПП в России.

Материалы и методы. В исследование были включены 211 неродственных пациентов, направленных в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с предположительным диагнозом ОПП в период с 1997 по 2021 г. Проводился анализ ДНК, выделенной из ядерных клеток периферической крови. Первичную структуру всех функционально важных фрагментов гена гидроксиметилбилансинтазы (HMBS), включающих промоторную область, четырнадцать экзонов, экзон-интронные сочленения и сигнал полиаденилирования, определяли методом секвенирования по Сэнгеру.

Результаты и обсуждение. Мутации в гене HMBS были обнаружены у 190 из 211 пациентов. Таким образом, диагноз ОПП не был подтвержден у 10% направленных на ДНК-диагностику пациентов. Всего было выявлено 107 различных мутаций, из них 63 оказались уникальными для российской популяции. Сведения о 49 из них были опубликованы нами ранее. Спектр мутаций гена HMBS неоднороден, в нем есть мажорные составляющие, на долю которых суммарно приходится 1/3 всех случаев. Это 6 превалирующих в российской популяции генетических дефектов: p.Arg173Trp (N=17), p.Met18ArgfsX3 (N=16), p.Gly111Arg (N=9), p.Arg149Term (N=9), p.Arg225Term (N=8), p.Arg26Cys (N=6). При этом оставшиеся мутации (101) распределились между 125 пациентами (66%), то есть в большинстве случаев оказались уникальными. Обнаруженные мутации представляют собой как точечные нуклеотидные замены в экзонах (нонсенс- и миссенс-мутации) или сайтах сплайсинга, так и делеции или инсерции, приводящие к нарушению белковой рамки считывания (frameshift-мутации), без такового (inframe-мутации)

или к нарушению сплайсинга. Наиболее часто патогенные дефекты встречаются в экзонах 12 (N=31), 3 (N=29), 10 (N=27), 15 (N=12) и 9 (N=10) и прилегающих к ним интронных участках гена HMBS. В соответствии с этим при ДНК-диагностике ОПП целесообразно в первую очередь осуществлять поиск мутаций именно в этих частях гена. Также проведен ДНК-анализ 316 родственников из 108 семей больных ОПП с установленными мутациями. У 125 (39,5%) из них было подтверждено носительство генетического нарушения. Родственники пациентов, являющиеся на момент диагностики бессимптомными носителями патогенного варианта гена HMBS, проинформированы лечащими врачами о факторах риска развития ОПП.

Заключение. На представительной выборке пациентов с ОПП описан спектр мутаций в гене HMBS, характерный для отечественной популяции, на основе которого разработан оптимальный алгоритм ДНК-диагностики данного заболевания.

Семенова А. А., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н., Фидарова З. Т., Лукьянова И. А., Соколов А. Н.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ТРИОКСИДОМ МЫШЬЯКА (АТО) И ПОЛНОСТЬЮ ТРАНСРЕТИНОЕВОЙ КИСЛОТОЙ (ATRA) У БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВОМ ОСТРОГО ПРОМИЕЛОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Рекомендуемым вариантом лечения больных с рецидивом ОПЛ, развившимся после химиотерапии (ХТ), является использование нецитостатических препаратов АТО и ATRA. Согласно литературным данным этот вид терапии является высокоэффективным и малотоксичным методом лечения рецидивов ОПЛ.

Цель работы. Оценка эффективности и токсичности терапии АТО+ATRA у больных с рецидивом ОПЛ.

Материалы и методы. С июля 2004 г. по ноябрь 2021 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» проведена терапия АТО+ATRA 26 больным с рецидивом ОПЛ, м/ж — 12/14. Медиана возраста — 37 (25–75) лет. Морфологический рецидив ОПЛ подтвержден у 19 (73,1%), цитогенетический — у 3 (11,5%), молекулярный — у 2 (7,7%) и экстрамедуллярный — у 2 больных (7,7%). Медиана длительности первой ремиссии составила — 25,5 (3–144) мес. У 17 (65,4%) рецидив развился после ХТ по программе AIDA, у 8 (30,7%) — после «7+3» с ATRA и у 1 больного (3,9%) — после непрограммной терапии различными цитостатическими препаратами. Bcr-1-вариант транскрипта PML-RARa определен у 14 (53,8%), bcr-2 — у 2 (7,7%), bcr-3 — у 9 (34,6%), у 1 больного (3,9%) вариант не определялся. Протокол АТО+ATRA включает в себя 60-дневный курс индукции и 5 курсов консолидации в условиях дневного стационара. Больным с 1 морфологическим рецидивом ОПЛ в возрасте моложе 45 лет после завершения программы консолидации, при достижении молекулярной ремиссии, запланировано выполнение тансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) предусмотрена у больных в 3-й и последующих ремиссиях. Всем больным с рецидивом, в том числе после ауто-ТГСК, была выполнена поддерживающая ХТ (ATRA+6-MP+Mtx).

Результаты и обсуждение. Медиана максимального количества лейкоцитов на фоне индукционной терапии ATRA+АТО составила 6,1x10^9/л (2,4–187). С целью циторедукции 3 больным (11,5%) вводили цитарабин (1–5 введений по 100 мг/м^2), 1 (3,9%) — идарубицин (2 введения по 12 мг/м^2). Развитие ДС отмечалось у 4 больных (15,4%): во всех случаях проводили терапию дексаметазоном (40 мг/сут), у 2 больных (7,7%) тяжелое течение ДС потребовало прерывания терапии ATRA+АТО (на 6 дн.) с последующим возобновлением. Инфекционные осложнения в течение индукции наблюдались у 3 (11,5%), признаки кардиотоксичности (удлинение QTc) у 12 (46,1%), гепатотоксичности у 18 (69,2%), токсический панкреатит у 2 больных (7,7%). После индукционного курса морфологическая и цитогенетическая ремиссии достигнуты у всех больных, молекулярная — у 22 (84,6%), у 2 (7,7%) молекулярная ремиссия была достигнута после 1-го курса консолидации. У 2 больных молекулярная ремиссия не была достигнута: в дальнейшем у них отмечалось развитие 2-го морфологического рецидива. Всем больным проведены курсы консолидации (2–5 курсов). 6 больным (23,1%) в качестве высокодозной консолидации была выполнена ауто-ТГСК и 6 алло-ТГСК: 4 больным (15,4%) в связи с достижением 3-й молекулярной ремиссии, 2 (7,7%) в связи с развитием вторичного МДС. Планируется выполнение ауто-ТГСК еще 2 больным после завершения терапии. 5 больным (19,2%) старше 45 лет ауто-ТГСК не была выполнена: им проведены курсы поддерживающей ХТ. У 7 больных (26,9%) констатировано развитие 2-го и последующих рецидивов: 4 (15,4%) умерли от прогрессии заболевания, 3 (11,5%) проведен противорецидивный курс с бортезомибом и гентузумабом озогамицином с последующей алло-ТГСК. ОВ составила 83,7%, БРВ — 69%, медиана длительности ПР — 20,2 мес. (4,1–51,6 мес.).

Заключение. Терапия рецидивов ОПЛ с использованием АТО и ATRA позволяет достичь повторной молекулярной ремиссии у большинства больных и характризуется приемлемой токсичностью. Больным во 2-й молекулярной ремиссии после развернутого рецидива целесообразно выполнить ауто-ТГСК. Алло-ТГСК может быть предусмотрена больным в 3-й и последующих ремиссиях.

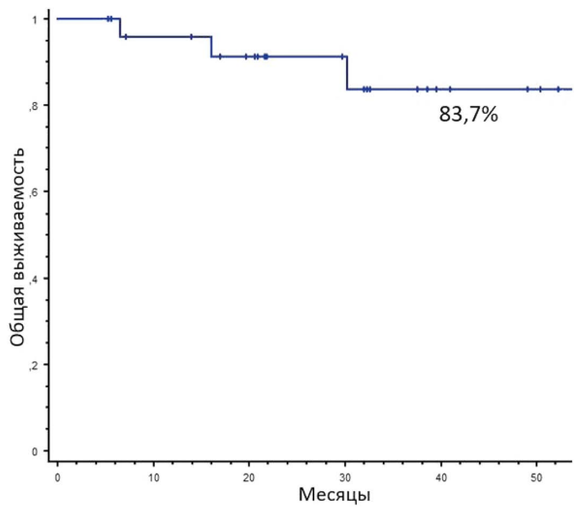


Рис. 1.

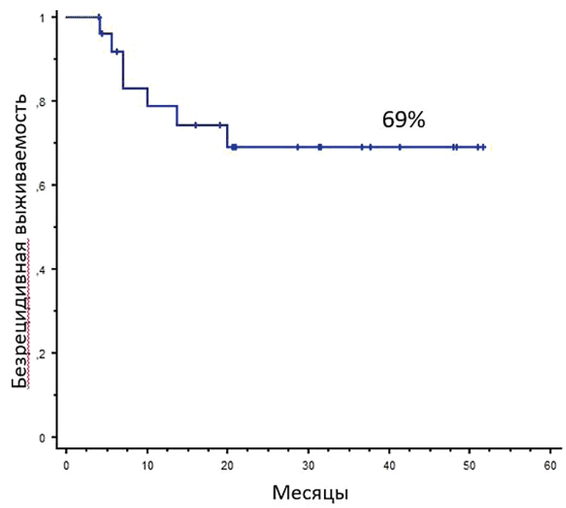


Рис. 2.

Сергеева А. М., Сурин В. Л., Соловьев М. В., Крайзман А. А., Чабаева Ю. А., Куликов С. М., Менделеева Л. П.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАЗЛИЧИЯ МУТАЦИЙ ГЕНОВ KRAS И NRAS В ОПУХОЛИ У ПАЦИЕНТОВ В ДЕБЮТЕ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ (ММ)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Прогностическая значимость мутаций генов KRAS и NRAS в опухолевых клетках ММ оценивалась в серии работ, однако окончательного решения по этому вопросу не существует на сегодня. Наличие мутации в гене KRAS коррелирует с низкими значениями ВБП и ОВ по сравнению с группой без мутаций у пациентов в дебюте заболевания. По данным других авторов, наличие мутации не влияет на течение ММ. В то же время есть работы, показывающие, что эффект от наличия мутаций RAS может быть благоприятным. Результаты изучения биологических свойств типов мутаций на модельных организмах показали, что появление мутации может привести как к преднеопластической, так и к агрессивной форме заболевания. Установление функциональных различий мутаций генов NRAS и KRAS может иметь важное прогностическое значение и в дальнейшем влиять на выбор терапии.

Цель работы. Провести функциональный анализ мутаций генов KRAS и NRAS у пациентов в дебюте ММ, используя современные подходы *in silico* и данные о глубине ответа на бортезомиб-содержащие схемы лечения.

Материалы и методы. В исследование включено 89 больных с ММ до начала лечения с медианой возраста 58,5 года. Последовательность интересующих фрагментов ДНК плазматических клеток ($CD138^+$) костного мозга пациентов с ММ определяли методом секвенирования по Сэнгеру. Для определения уровня онкогенности мутаций *in silico* использовали программы Mutation Taster, Polyphen2, FATHMM-XF. Статистический анализ проводили с помощью процедур пакета SAS 9.4.

Результаты и обсуждение. Анализ *in silico* показал, что все выявленные мутации являются онкогенными. Уровень онкогенности варьировал. На основании анализа выделена группа мутаций «высокого риска»: в гене NRAS Gly13Arg и Gln61Lys; в гене KRAS Gly12Val, Gly12Asp, Gly12Ala, Gly13Asp, Leu19Phe, Gln61Arg, Tyr64Asn, Lys104Arg, Ala146Pro, Ala146Val. Для дальнейшего поиска мутаций, имеющих прогностическое значение при ММ, был сформирован синтетический риск-фактор. В эту группу вошли пациенты, не достигшие ПР или ОХЧР на бортезомиб-содержащие курсы и имеющие мутацию из группы, которая сформировалась на основании многофакторного анализа с целевым признаком — ответом на бортезомиб. В результате была сформирована группа пациентов с одной из 5 видов мутаций гена KRAS, относящихся к группе высокого риска по прогнозу *in silico* (Gly12Val, Gly12Asp, Gly12Ala, Gln61Arg, Ala146Val), одной «неопасной мутацией» Gln61His и 2 мутациями NRAS (Gly13Asp, Gln61His). В группе с риск-фактором доля пациентов, достигших ПР или ОХЧР, составила 10,53% (n=19), в стандартной группе — 63,64% (n=55) ($p<0,00007$, ОШ 14,87). Статистический анализ группы из 33 пациентов, которым была выполнена ауто-ТКМ, показал взаимосвязь между наличием риск-мутации RAS и глубины ответа перед ауто-ТКМ или на 100-й день после ТКМ ($p=0,006$ и 0,002, ОШ 17,5 и 36,67).

Заключение. Мутации генов KRAS и NRAS в опухоли у пациентов в дебюте ММ функционально неодинаковы. Анализ *in silico* позволяет найти большую часть мутаций, имеющих прогностическую значимость при ММ. Нами выделена группа мутаций, которая имеет статистически достоверное влияние на эффективность лечения при введении бортезомиб-содержащих схем больным в дебюте ММ.

Сидорова Ю. В., Горенкова Л. Г., Бидерман Б. В., Рыжикова Н. В., Судариков А. Б.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА NGS ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КЛОНАЛЬНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ ГРИБОВИДНОГО МИКОЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Грибовидный микоз (ГМ) — наиболее часто встречающаяся Т-клеточная лимфома кожи. Диагностика ГМ в начальной стадии (Ia–Ib; IIa) или его эритродермических форм (ЭГМ) — сложная задача. В большинстве случаев ни гистологическое/иммуногистохимическое исследование, ни ПЦР-методы определения клональности не дают однозначного заключения. Исследование клональности методом ПЦР по генам TCRG и TCRB с последующим фрагментным анализом (ФА) используется как стандартный диагностический метод, необходимый при дифференциальной диагностике лимфом кожи с другими дерматозами. Чувствительность определения опухолевых клеток методом ПЦР-ФА достаточно высока (1–10%), но количество ложноотрицательных результатов при начальных стадиях ГМ достигает 25%. Кроме того, выявление клональных продуктов (ложноположительный результат) возможно при неопухолевых дерматозах и достигает 10–15%. Секвенирование нового поколения (NGS) генов TCRG и TCRB обеспечивает более точную идентификацию клона Т-клеток и обеспечивает количественную оценку клонального продукта в пораженном участке. В данной работе мы публикуем первые результаты NGS тестирования клональности при ГМ.

Цель работы. Сравнить методы NGS и ПЦР-ФА выявления клональности по генам TCRG и TCRB при ГМ.

Материалы и методы. В работе исследованы биоптаты кожи пациентов с ГМ (n=7) и неопухолевыми дерматозами (n=6), наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2011 г. Оценку клональности по генам TCRG и TCRB методом ПЦР-ФА проводили по протоколу Biomed-2 на генетическом анализаторе «Нанофор05» (ИАП РАН, Россия) и методом NGS при помощи коммерческих наборов Lymphotrack (Invivoscribe, США) по протоколам производителя на генетическом анализаторе MiSeq (Illumina, США).

Результаты и обсуждение. Результаты ПЦР-ФА и NGS совпали в 92% исследованных образцов (табл.), при этом доминирующий клональный продукт в количестве более 2,5% методом NGS был выявлен у всех пациентов с ГМ, за исключением 2 пациентов с эритродермической формой. У пациента № 1 с начальной стадией ГМ методом ПЦР-ФА клональность не была выявлена, однако при NGS-TCRB исследовании был выявлен преобладающий клональный продукт, аллельная нагрузка которого составила 9,1%. Интересно, что преобладающий продукт NGS-TCRG в данном образце, по всей видимости, имел реактивную природу, так как не выявлялся в биоптате кожи, взятом через 10 лет в развернутой стадии заболевания. Еще одно возможное объяснение — клональный дрифт. Также у пациента № 4 обоими методами по генам TCRG было обнаружено несколько доминирующих клональных продуктов (олигоклональная картина). У всех пациентов с ЭГМ (2 из 2) не было выявлено клональности ни одним из методов. Это подтверждает, что при эритродермической форме опухолевый клон имеет незначительный размер и создает объективную сложность в диагностике данной формы ГМ. У всех пациентов с реактивными дерматозами (n=6) клональность методами ПЦР-ФА и NGS не выявлялась, а аллельная нагрузка клональных продуктов составляла менее 2,5%.

Заключение. Метод NGS демонстрирует несколько большую чувствительность при выявлении начальных стадий ГМ, однако для окончательных выводов требуется исследование большего количества пациентов.

Таблица. Результаты ПЦР и NGS исследований генов TCRG/TCRB образцов кожи при грибовидном микозе (ГМ), эритродермической форме ГМ (ЭГМ) и неопухолевых дерматозах (Д). *Результаты обследования пациента через 10 лет после постановки диагноза, выделены совпадающие клональные продукты

№	Диагноз	ПЦР / TCRG	NGS TCRG (аллельная нагрузка основных клонов, %)	ПЦР TCRB	NGS TCRB (аллельная нагрузка основных клонов, %)
1	ГМ IB	Tg-	2.5; 2.4; 1.0; 0.9	Tb-	9.1; 1.0; 0.3; 0.25
1	ГМ* IVa	Tg+	30.5; 4.4; 0.2; 6x10-6	Tb+	41.8; 10.2; 4x10-6
2	ГМ IVa	Tg+	18.4; 1.1; 0.95; 0.8	Tb+	нд
3	ГМ IIb	Tg+	23.4; 14.1; 1.0; 0.4	Tb+	9.0; 3.2; 0.96; 0.7
4	ГМ Ia	Tg+	5.5; 5.1; 4.6; 4.2	Tb+	11.2; 2.3; 1.3; 1.2
5	ГМ IIa	Tg+	68.2; 0.2; 0.2; 0.1	Tb+	32.4; 10.1; 0.2; 0,04
6	ЭГМ IIIa	Tg-	1.4; 1.2; 1.1; 0.7	Tb-	1.3; 1.1; 0.7; 0.6
7	ЭГМ IIIb	Tg-	1.1; 0.98; 0.9; 0.8	Tb-	1.3; 0.34; 0.32; 0.3
8	Д	Tg-	0.6; 0.5; 0.4; 0.4	Tb-	0.5; 0.3; 0.3; 0.3
9	Д	Tg-	1.2; 0.8; 0.8; 0.6	Tb-	1.1; 0.7; 0.7; 0.6
10	Д	Tg-	1.3; 0.95; 0.6; 0.6	Tb-	0.9; 0.7; 0.4; 0.4
11	Д	Tg-	2.4; 1.6; 0.8; 0.7	Tb-	1.2; 0.85; 0.4; 0.3
12	Д	Tg-	0.8; 0.7; 0.5; 0.5	Tb-	0.9; 0.6; 0.4; 0.3
13	Д	Tg-	1.1; 0.47; 0.4; 0.4	Tb-	0.4; 0.3; 0.3; 0.2

Сиордия Н. Т.[1], Матвиенко Ю. Д.[1], Сендерова О. М.[2], Очирова О. Е.[3], Жалсанова Э. Б.[3], Димов Г. П.[4], Ли О. Ю.[5], Тризна К. Б.[6], Михалев М. А.[7], Сокурова Е. В.[8], Отморская А. А.[9], Хазиева А. С.[10], Фуртовская А. Ю.[1], Алексеева Ю. А.[1], Зарицкий А. Ю.[1], Ломаиа Е. Г.[1]

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ РУКСОЛИТИНИБОМ У ПАЦИЕНТОВ С ПРОМЕЖУТОЧНОЙ-1 ГРУППОЙ РИСКА ПО ШКАЛЕ DIPSS ПРИ МИЕЛОФИБРОЗЕ

[1]ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, [2]ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» ОКБ», [3]ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», [4]ГБУЗ «Челябинская областная больница», [5]ГБУЗ «Сахалинская областная клиническая больница», [6]ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница», [7]КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7», [8]КГБУЗ «Владивостокская поликлиника № 4», [9]КГБУЗ «Краевая клиническая больница», [10]Красноярская краевая клиническая больница

Введение. Ингибитор JAK1/2 тирозинкиназы руксолитиниб имеет высокую эффективность у пациентов с миелофиброзом — препарат приводит к быстрому купированию симптомов заболевания и редукции размеров селезенки. Длительные наблюдения показали, что руксолитиниб не только повышает качество жизни пациентов с миелофиброзом, но и увеличивает общую выживаемость (ОВ) в неблагоприятных группах риска.

Цель работы. Оценить эффективность и отдаленные результаты терапии руксолитинибом у пациентов с миелофиброзом, относящихся к промежуточной-1 группе риска по шкале DIPSS, с неудачей терапии гидроксикарбамидом, в реальной клинической практике в России.

Материалы и методы. Было проведено ретроспективное исследование на базе 10 центров РФ. В исследование были включены 56 пациентов с ПМФ, пост-ИП или пост-ЭТ миелофиброзом, когда-либо получавших терапию руксолитинибом. Из них 33 пациента имели группу риска промежуточная-1. Мужчин было 13 (39%). Медиана возраста (на момент начала терапии руксолитинибом) составила 55 (25–75) лет. Все пациенты ранее получали гидроксимочевину и были резистентны к препарату.

Таблица. Исходные клинико-демографические характеристики пациентов

Параметры		Все пациенты, n=33
Возраст	Медиана (разброс), лет	55 (25–75)
	>65 лет, n (%)	6 (18%)
Мужчин, n (%)		13 (39%)
Время от диагноза МФ до РУКСО, медиана (мес. и разброс)		24 (1–80)
Уровень гемоглобина	Медиана (разброс), г/л	125 (95–184)
	<100 г/л, n (%)	1 (3%)
Уровень тромбоцитов	Медиана (разброс), x10⁹/л	283 (26–1002)
	<100 x10⁹/л, n (%)	3 (9%)
	100–200x10⁹/л, n (%)	9 (27%)
	≥200x10⁹/л, n (%)	21 (64%)
Уровень лейкоцитов	Медиана (разброс)x10⁹/л	9 (3–45)
	≥25x10⁹/л, n (%)	2 (6%)
Бласты в ПК	≥1%, n (%)	6 (18%)
Терапия гидроксимочевиной в анамнезе		33/33 (100%)
Пальпируемая селезенка, длина	Медиана (разброс), n (%)	12 (0–40)
	<5 см	4 (12%)
	5–9 см	5 (15%)
	≥10 см	24 (73%)
Конституциональные симптомы, n (%)		29 (88%)
Исходная доза руксолитиниба, n (%)	20 мг x 2 р/д	7 (21%)
	15 мг x 2 р/д	21 (64%)
	10 мг x 2 р/д	2 (6%)
	5 мг x 2 р/д	2 (6%)
	7,5 мг x 1 р/д	1 (3%)

Результаты и обсуждение. Медиана времени наблюдения от начала приема препарата до сбора данных составила 24 (1–81) мес. Медиана размеров селезенки исходно составляла 12 см (разброс 0–40 см) и уменьшилась до 9 (0–36) см и 8 (0–31) см через 3 и 6 мес. лечения соответственно. Для оценки динамики размеров селезенки были доступны 23 пациента. Редукция размеров селезенки >50% отмечалась у 9/23 (39%) и 13/23 (56%) пациентов на 3-й и 6-й мес. терапии руксолитинибом соответственно. У всех остальных пациентов ответ по селезенке соответствовал



Рис. 1. Показатели редукции размеров селезенки на фоне терапии руксолитинибом

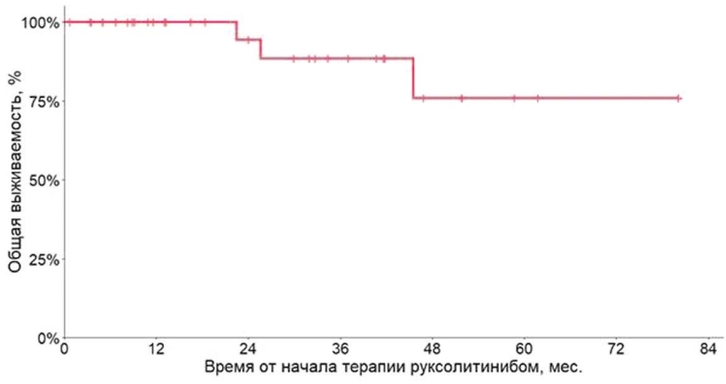


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов, получавших терапию руксолитинибом

критериям стабилизации как на 3 мес., так и на 6 мес. терапии (рис. 1). Конституциональные симптомы на момент начала терапии отмечались у 29/33 (88%) пациентов. После 3 и 6 мес. приема руксолитиниба симптомы разрешились у 25/29 (86%) и 28/29 (97%) пациентов соответственно. За время наблюдения всего умерли 3/33 (9%) пациента. Медиана ОВ не была достигнута. Вероятность ОВ к 12 и 36 мес. терапии составила соответственно 100 и 89% (рис. 2).

Заключение. Руксолитиниб продемонстрировал высокую эффективность у пациентов с миелофиброзом в группе риска промежуточная-1 после неудачи терапией гидроксикарбамидом, о чем свидетельствуют как высокие показатели степени редукции размеров селезенки и купирования конституциональных симптомов в ранние сроки (через 3 и 6 мес. терапии), так и отдаленные показатели общей выживаемости.

Смирнова А. Г., Бондаренко С. Н., Моисеев И. С., Морозова Е. В., Власова Ю. Ю., Смыкова О. Г., Цветков Н. Ю., Юровская К. С., Абдулхаликова З. К., Гиндина Т. Л., Бархатов И. М., Эстрина М. А., Бабенко Е. В., Кулагин А. Д.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ РЕЦИДИВОВ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗОВ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. ОМЛ — наиболее частое показание к алло-ТГСК. Выживаемость после алло-ТГСК в последние годы значительно увеличилась в первую очередь за счет снижения трансплантационной летальности, однако рецидивы (рец) заболевания являются основной причиной неудач данного метода терапии.

Цель работы. Проанализировать частоту, время развития и характер рецидивов ОМЛ после алло-ТГСК, определить факторы, влияющие на ОВ.

Материалы и методы. В период с 2014 по 2021 г. алло-ТГСК получили 439 пациентов с ОМЛ, медиана возраста 36 (18–70) лет, медиана наблюдения 21 (1–94) мес. У 95 из них развился рец ОМЛ, у 71 пациента до 2 лет после алло-ТГСК, в том числе у 49 до года, медиана 6 (2–51) мес. ХТ средними и низкими дозами проводилась 43, ВДХТ — 36 пациентам. ИДЛ получили 29 пациентов, выполнены 14 повторных алло-ТГСК, в том числе 4 со сменой донора.

Результаты и обсуждение. ОВ после рец составила 4% (95%ДИ 0–10), медиана 11 мес. На момент проведения анализа живы в ремиссии (рем) 9 (9,5%) пациентов, медиана продолжительности рем 34 мес. При развитии рец до 12 мес. (ранний) ОВ 5% (95%ДИ 0–10), медиана 2,2 мес., после 12 мес. (поздний) 17% (95%ДИ 1–35), медиана 6,7 мес., p=0,001. В благоприятной группе ELN2017 ЧР составила 17% (живы 13%), в промежуточной 38% (живы 17%), в неблагоприятной 45% (живы 9%). КМ рец диагностирован у 73 (77%) пациентов, из них живы в рем 9 (12%) пациентов. У 22 (23%) имелся ЭМ, из них 5 в сочетании с КМ, 6 ЦНС, 11 мягкие ткани. Все они умерли. ХрРТПХ была у 25/95, из них 7 живы в рем. У 70/95 не было хрРТПХ, из них у 49 не было оРТПХ в анамнезе, в этой группе 17 пациентов получали ИДЛ, из них живы в рем 2. При выполнении алло-ТГСК в I рем рец развился у 16% (43/265) пациентов, медиана 12 (2–51) мес. Живы в рем 5 (12%) пациентов: 1 с ранним рец после ХТ+ИДЛ, 4 с поздним после ХТ FLAG+ИДЛ, из них 2 получают таргетную терапию гилтеритинибом и 1 с ОМЛ (PML-RAR) проводилась терапия АТО. После алло-ТГСК во II рем рец развился у 16% (20/90) пациентов, медиана 6 мес. (3–28). Живы в рем: 2 (10%) пациента с ранним рец, 1 после повторной алло-ТГСК от того же донора со сменой РК и профилактики РТПХ на протокол с бендамустином, 1 после FLAG. При выполнении алло-ТГСК вне рем 75% (63/84) достигли ремиссии, впоследствии рец развился у 51% (32/63) пациентов, медиана 4 (3–50) мес. Живы в рем: 2 (6%) пациента с поздним рец, 1 после повторной алло-ТГСК от того же донора, 1 после повторной алло-ТГСК от того же донора со сменой режима кондиционирования и профилактики РТПХ на бендамустин-содержащие.

Заключение. При развитии рец ОМЛ после алло-ТГСК ОВ крайне низкая и не превышает 4%. Результаты несколько лучше при развитии изолированного костномозгового рецидива, при отсутствии неблагоприятных молекулярно-генетических аномалий, в поздние сроки после алло-ТГСК, при наличии хрРТПХ и у пациентов, получивших алло-ТГСК в ремиссии. Появившаяся в недавнее время возможность назначения препаратов направленного действия ряду пациентов, имеющих соответствующие мишени, и проведения повторной алло-ТГСК с использованием посттрансплантационного бендамустина в остальных случаях позволяет рассчитывать на улучшение результатов терапии этой крайне неблагоприятной группы больных.

Смольянинова А. К., Габеева Н. Г., Татарникова С. А., Беляева А. В., Королева Д. А., Звонков Е. Е.

РОТИРУЮЩАЯ СХЕМА R-EPOCH\R-BAC – ЭФФЕКТИВНАЯ И БЕЗОПАСНАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ БОЛЬНЫХ MALT-ЛИМФОМОЙ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. 5-10% случаев MALT-лимфомы оказываются резистентными к низкоинтенсивному лечению. Значимыми факторами, влияющими на эффективность стандартной терапии у больных MALT-лимфомой, являются группа риска по шкале MALT-IPI (повышение ЛДГ, стадия III–IV, возраст >70 лет), а также SUV>5,2 по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Большинство рецидивов в группе высокого риска происходит в первые 4 года. Можно предположить, что раннее прогрессирование MALT-лимфомы связано с наличием трансформированного субклона в исходной опухоли. Поэтому первичная эскалация ХТ может позволить преодолеть химиорезистентность в таких случаях.

Цель работы. Оценить эффективность эскалированной ПХТ по схеме R-EPOCH\R-BAC у больных MALT-лимфомой с факторами риска.

Материалы и методы. 7 пациентов с MALT-лимфомой было включено в исследование, из них 2 пациента с ранним рецидивом после хирургического лечения и 5 первичных больных. Средний возраст 45 лет (от 31 до 66 лет), 2 мужчин и 5 женщин. У 6 из 7 больных выявлялось мультиорганное поражение. Течение опухоли сопровождалось развитием массивного плеврального выпота у 2 больных, кровотечением из мочевого пузыря у 1 пациентки и патологическими переломами позвонков еще у одной больной. ПЭТ до начала терапии была проведена 6 больным: средний SUVmax в опухоли составил 8,53. Трое пациентов относились к высокой и еще 4 — к промежуточной группе риска по шкале MALT-IPI. Все пациенты получили 4 курса ПХТ по ротирующей схеме R-EPOCH\R-BAC.

Результаты и обсуждение. У всех 7 больных установлены полные ремиссии, подтвержденные результатами гистологического исследования и/или ПЭТ. Полный противоопухолевый ответ сохраняется у всех больных при среднем сроке наблюдения 45 мес. Переносимость лечения была удовлетворительной, тяжелых проявлений ранней или поздней токсичности не наблюдалось.

Заключение. Для больных MALT-лимфомой необходима комплексная оценка всех прогностических факторов для выявления пациентов группы высокого риска и с показаниями к эскалации ПХТ уже в первой линии. В первые 3 года наблюдения ни одного случая рецидива мы не зафиксировали, что позволяет сделать первые выводы об эффективности схемы R-EPOCH\R-BAC у пациентов MALT-лимфомой с факторами риска. Приемлемая токсичность данной схемы ПХТ позволяет применять ее в том числе и у пациентов старшей возрастной группы.

Тандилова К. С., Клясова Г. А., Хрульнова С. А., Троицкая В. В., Кузьмина Л. А., Галстян Г. М., Кравченко С. К., Грибанова Е. О., Звонков Е. Е., Савченко В. Г., Паровичникова Е. Н.

МОНИТОРИНГ КОЛОНИЗАЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ КИШЕЧНИКА *ENTEROBACTERALES* С ПРОДУКЦИЕЙ КАРБАПЕНЕМАЗ У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Ведущим предиктором возникновения инфекции, вызванной *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз, является колонизация слизистой оболочки кишечника данными бактериями. Отсутствуют данные по мониторингу колонизации микроорганизмами с продукцией карбапенемаз.

Цель работы. Изучить колонизацию *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз в течение 6 месяцев.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены больные с заболеваниями системы крови и колонизацией слизистой оболочки кишечника *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз, находившиеся на лечении в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (2018–2019 гг.). Ректальные мазки повторяли еженедельно в течение 6 месяцев. Наличие генов карбапенемаз blaOXA-48, blaKPC, blaNDM, blaVIM, blaIMP определяли методом ПЦР в режиме реального времени (АмплиСенс©, Россия) каждые 2 недели.

Результаты и обсуждение. В проспективное исследование были включены 60 больных с колонизацией слизистой оболочки прямой кишки *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз (33 мужчины, 27 женщин, медиана возраста — 40,5 года, острый лейкоз — 51,7%, неходжкинские лимфомы — 15%, противоопухолевая терапия — 41 (68,3%), трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови — 15 (25%). Всего было выполнено 530 ректальных мазков. Медиана исследований у одного больного составила 8 мазков (разброс 2–27). У 60 больных с колонизацией слизистой оболочки кишечника *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз было выделено 62 микроорганизма со слизистой оболочки кишечника: *K. pneumoniae* — 52 (83,9%), *E. coli* — 8 (12,9%), *E. cloacae* — 2 (3,2%). У микроорганизмов были детектированы следующие гены карбапенемаз: blaOXA-48 40 (64,5%), blaNDM 13 (21%), blaOXA-48+blaNDM 6 (9,7%), blaKPC 3 (4,8%). Вероятность сохранения колонизации *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз составила 24,5% (рис. А) и была выше среди больных, у которых инфекция, вызванная данными микроорганизмами, не развивалась (47% против 21%), рис. Б. Вероятность сохранения колонизации была статистически значимо выше при терапии цефтазидимом/авибактамом (15,8% против 62,1%; p=0,008), рис В. Вероятность реколонизации составила 42% (рис. Г). Во всех случаях отмечалась реколонизация тем же микроорганизмом с продукцией аналогичного типа карбапенемаз.

Заключение. Наиболее часто со слизистой оболочки кишечника детектировали *K. pneumoniae* с продукцией карбапенемаз группы OXA-48. Вероятность сохранения колонизации слизистой оболочки кишечника *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз составила 24,5% и была статистически значимо ниже у больных с инфекцией, для лечения которых использовали сочетание с цефтазидимом/авибактамом. Вероятность реколонизации слизистой оболочки кишечника *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз составила 42%.

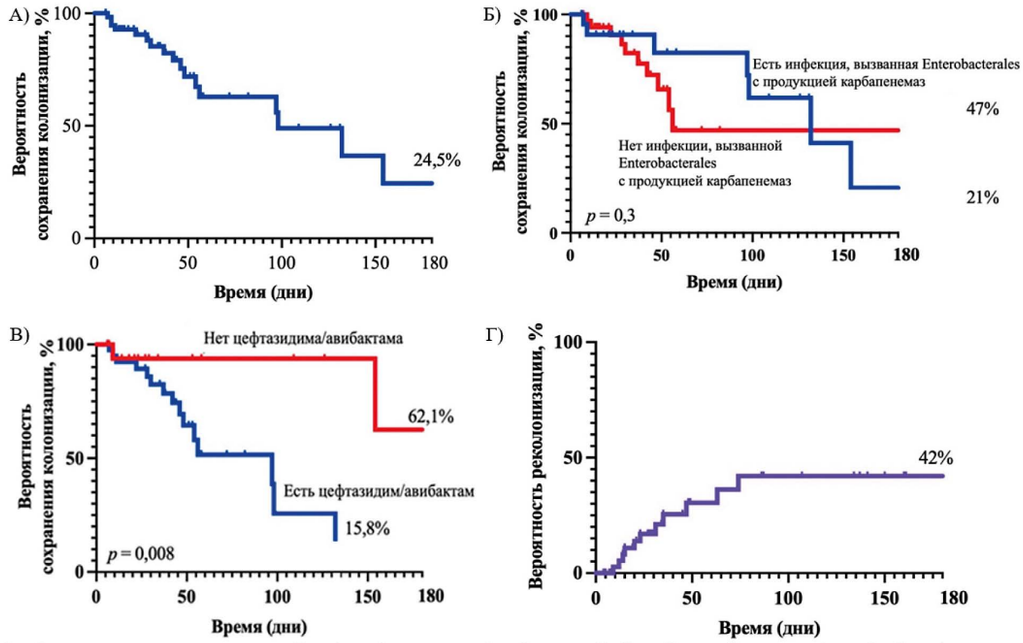


Рис. Вероятность сохранения колонизации Enterobacterales с продукцией карбапенемаз А) общая, Б) среди больных с инфекцией и без инфекции, вызванной Enterobacterales с продукцией карбапенемаз, В) среди пациентов, получавших для лечения инфекции цефтазидим/авибактам, и больных, которые не получали данный антибиотик; Г) вероятность реколонизации

Туркина А. Г.[1], Виноградова О. Ю.[2], Ломая Е. Г.[3], Шатохина Е. А.[1], Шухов О. А.[1], Челышева Е. Ю.[1], Шихбабаева Д. И.[2], Немченко И. С.[1], Петрова А. Н.[1], Быкова А. В.[1], Сиордия Н. Т.[3], Шуваев В. А.[4], Михайлов И. А.[5], Чилов Г. Г.[5]

ИТОГОВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 1-Й ФАЗЫ ВАМОТИНИБА (PF-114) У ПАЦИЕНТОВ С ХМЛ С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ И НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ ИНГИБИТОРОВ 2-ГО ПОКОЛЕНИЯ ИЛИ С МУТАЦИЕЙ T315I

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ГБУЗ Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, [3]ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, [4]ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева» ДЗМ, [5]«Фьюжн Фарма»

Введение. Вамотиниб (PF-114) представляет собой пероральный ингибитор тирозинкиназы (ИТК) 4-го поколения, активный в отношении BCR::ABL1 дикого типа и мутантных форм, включая мутацию T315I.

Цель работы. Представить итоговые результаты клинического исследования 1-й фазы вамотиниба в пациентах с Ph+ ХМЛ в хронической (ХФ) или фазе акселерации (ФА) с резистентностью к ≥1 ингибитору Bcr-Abl 2-го поколения, с непереносимостью одобренных ингибиторов или с наличием мутации T315I в гене BCR-ABL (NCT02885766).

Материалы и методы. Исследование имеет классический 3+3 дизайн увеличения дозы препарата; основная задача — достижение максимально переносимой дозы (МПД) и изучение дозолимитирующих токсичностей (ДЛТ) в ходе первого (28-дневного) цикла терапии с последующим изучением ряда доз ниже уровня МПД. Вторичные задачи — изучение нежелательных явлений (НЯ), фармакокинетики и эффективности. НЯ оценивали согласно критериям NCI-CTCAE v4.03.

Результаты и обсуждение. В исследование был включен 51 пациент (5 — с ХМЛ в ФА, 46 — в ХФ), 23 мужчины. Исследованы

дозы вамотиниба в диапазоне 50–750 мг один раз в сутки непрерывно. Средний возраст пациентов составил 50 лет (от 29 до 82 лет). Медиана длительности ХМЛ до включения в исследование составила 10 лет (диапазон 0,3–23 года). У 16 (31%) пациентов выявлена мутация T315I в гене BCR::ABL1. 25 (49%) пациентов получали 3 или более предшествующих ИТК. Медиана последующего наблюдения превысила 31 месяц, медиана лечения — 6 месяцев (диапазон 0,4–52 месяца). На момент закрытия исследования терапия вамотинибом продолжалась у 7 (14%) пациентов. Остальные пациенты прекратили участие в исследовании из-за прогрессирования (n= 20), НЯ (n=2), отзыва согласия (n=5), включения в другое исследование (n=3) или по другим причинам (n=14). МПД составила 600 мг с кожной токсичностью степени 3 в качестве ДЛТ. За все исследование не наблюдалось окклюзий сосудов или клинически значимых отклонений лодыжечно-плечевого индекса. Полный гематологический ответ (ПГО) был достигнут у 14 (47%) из 30 пациентов, большой цитогенетический ответ (БЦО) — у 15 (34%) из 44 пациентов, полный цитогенетический ответ (ПЦО) — у 11 (22%) из 50 пациентов и большой молекулярный ответ (БМО) — у 8 (16%) из 51 пациентов, не имевших соответствующего ответа (ПГО, БЦО, ПЦО или БМО) на момент включения в исследование. Средняя длительность ПГО составила 12 месяцев и не была достигнута для БЦО, ПЦО и БМО. С точки зрения соотношения безопасности и эффективности оптимальной была доза вамотиниба 300 мг; 6 из 9 пациентов, включенных в дозовую когорту 300 мг, достигли БЦО, 5 — ПЦО и 4 — БМО. Ответы на терапию вамотинибом наблюдались у 5 из 16 пациентов cT315I, в том числе 4 достигли БЦО, 2 — ПЦО и 1 — БМО. 3 из 5 пациентов с предыдущей неудачей терапией понатинибом достигли ответов (2 — ПГО, 1 — БМО) при терапии вамотинибом.

Заключение. Вамотиниб (PF-114) был безопасным и эффективным у пациентов с резистентными формами ХМЛ и мутацией T315I. Доза 300 мг вамотиниба продемонстрировала оптимальное соотношение эффективности и безопасности и будет изучена в клиническом исследовании 3-й фазы.

Ульянова М. А., Воробьев В. И., Жеребцова В. А., Черников М. В., Кочкарева Ю. Б., Бутаев Л. С., Урнова Е. С., Олейник Ю. А., Птушкин В. В.

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНАЦИИ КАРФИЛЗОМИБА, ЛЕНАЛИДОМИДА И ДЕКСАМЕТАЗОНА ПРИ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ У КАНДИДАТОВ ДЛЯ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

ГБУЗ Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы

Введение. Индукционная терапия, ауто-ТСКК, консолидация и поддерживающая терапия стали стандартом терапии у соматически сохранных пациентов с ММ. Основной целью является достижение МОБ-негативного статуса, что коррелирует с увеличением общей выживаемости (ОВ). Стандартная индукционная терапия (VCD, PAD) позволяет достигнуть ОХЧО и более только в половине случаев. Отсутствие удовлетворительного ответа приводит к отказу от ауто-ТСКК и неудовлетворительным результатам ОВ. Для реализации стратегии высокодозной химиотерапии возможна ранняя смена терапии с использованием комбинации карфилзомиба и леналидомида (KRd).

Цель работы. Оценка эффективности и безопасности режима KRd при недостаточной эффективности индукционной терапии бортезомиб-содержащими курсами.

Материалы и методы. При отсутствии ЧО после 2 и более курсов или ОХЧО после 4 и более курсов индукционной бортезомиб-содержащей терапии проводилась смена терапии на KRd. С октября 2019 г. карфилзомиб вводится в дозе 56 мг/кв. м в 1, 8 и 15-й дни каждого цикла. Мобилизация и сбор клеток осуществлялись после 2–4 циклов KRd с применением цитарабина 1,6 г/кв. м. После ауто-ТСКК терапия KRD продолжалась до достижения МОБ-негативного статуса (8-цветная ИФТ) или до отсутствия клиренса остаточной болезни. Далее продолжалась терапия леналидомидом до прогрессии.

Результаты и обсуждение. С октября 2016 г. по октябрь 2021 г. в исследование включено 49 пациентов, М/Ж: 51%/49%, медиана возраста 57 лет (40–69), IgG — 73,6%, IgA — 18,3%, BJ — 4,1%, IgD — 2%, несекретирующая — 2%. ISS (оценен у 36/49): I — 31%, II — 38%, III — 31%. R-ISS (14/49): I стадия — 14%, II стадия — 57%, III стадия — 29%. Предшествующая терапия: VCD/PAD — 98%, VRD — 2%. Медиана циклов предшествующей бортезомиб-содержащей терапии — 5 (2–8). Показаниями для смены терапии являлись: резистентность 8/49 (16,3%) и недостаточный ответ 41/49 (83,7%). Мобилизация и сбор ауто-СКК проведены 41 пациенту, ауто-ТСКК — 37/49 пациентам. Максимальный ответ оценен у 46/49: ПР — 43% (21/49), ОХЧР — 45% (19/49), ЧР — 10% (5/49), прогрессия 2% (1/49), ответ не оценен у 3/49. После ауто-ТСКК МОБ-статус оценен у 15 пациентов: у 9 достигнут МОБ-отрицательный статус (чувствительность 10в4). За период наблюдения зарегистрировано 5 летальных исходов (ТЭЛА — 1, септический шок — 1, COVID-19 пневмония — 1, прогрессия — 1, неизвестные причины — 1). При медиане наблюдения 11 месяцев 3-летняя БПВ составила 71%, медиана БПВ — 60 месяцев, медиана ОВ не достигнута (1–61 месяц).

Заключение. Представленные данные демонстрируют высокую эффективность ранней смены терапии у кандидатов для выполнения ауто-ТСКК при неэффективности или недостаточном ответе на первую линию терапии. Благодаря своевременной смене бортезомиб-содержащих режимов на KRd практически всем пациентам удалось значительно углубить ответ, 76% выполнить ауто-ТСКК, достигнуть ПР и ОО не менее чем в 43 и 92% случаев соответственно. Отдельного внимания заслуживает оценка МОБ-статуса как возможного предиктора для деэскалации поддерживающей терапии.

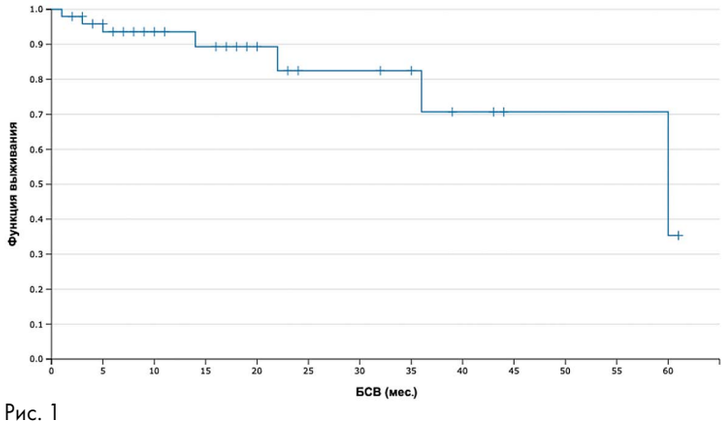


Рис. 1

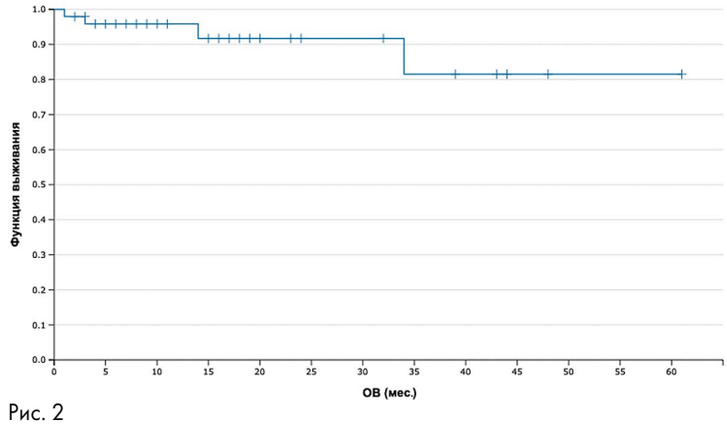


Рис. 2

Устинова М.В., Федорова Д.В., Пшонкин А.В., Полетаев А.В., Серегина Е.А., Полохов Д.М., Игнатова А.А., Жарков П.А.

РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОЦЕНКЕ ПРОЯВЛЕНИЙ И ВЫРАЖЕННОСТИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ С ТРОМБАСТЕНИЕЙ ГЛАНЦМАНА

ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Тромбастения Гланцмана (ТГ) относится к редкой и тяжелой патологии тромбоцитов и является причиной частых эпизодов кровоточивости у детей и взрослых, а также служит причиной невынашивания беременности и внутричерепных кровоизлияний у плодов и новорожденных, рожденных от матерей с ТГ.

Цель работы. Оценить выраженность геморрагического синдрома у детей с диагнозом ТГ и провести сравнительную оценку кровоточивости пациентов с другими наследственными тромбоцитопатиями и болезнью Виллебранда (БВ).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 25 клинических наблюдений детей с диагнозом ТГ (8 мальчиков и 17 девочек), медиана возраста на момент обращения составила 5 лет, которые наблюдались в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в 2015–2020 гг. Проявления кровоточивости были оценены по стандартным шкалам кровоточивости Pediatric Bleeding Questionnaire (PBQ) и International Society on Thrombosis and Haemostasis Bleeding Assessment Tool (ISTH BAT), статистический анализ был выполнен с помощью Microsoft Excel (2016, Microsoft, США) и SPSS Statistics (20.0, IBM, США).

Результаты и обсуждение. Диагноз ТГ был установлен у 25 детей, медиана оценки по шкале PBQ составила 7 (IQR 5,5; 10,5) баллов по сравнению с группой детей с тромбоцитопатиями 3 (IQR 2; 5) балла (p<0,00001) и БВ 4 (IQR 2; 5,25) балла (p<0,00001). По шкале ISTH BAT у детей с ТГ 8 (IQR 6,5; 11,5) баллов, в группах с тромбоцитопатиями 3 (IQR 2;5) балла (p<0,00001) и БВ 4 (IQR 2; 5,25) балла (p<0,00001). У 23 (92%) детей эпизоды кровотечений требовали периодических обращений за экстренной медицинской помощью, у 17 (68%) приводили к анемизации и дефициту железа. По сравнению с группой детей с наследственными тромбоцитопатиями и БВ пациенты с ТГ имели более тяжелые и частые проявления кровоточивости, которые потребовали обращения за медицинской помощью.

Заключение. ТГ является редким, но тяжелым заболеванием, при котором кровотечения имеют системный характер, приводят к анемизации, служат причиной частых госпитализаций в стационар, что сильно снижает качество жизни таких пациентов.

Фёдорова А. В.[1], Клясова Г. А.[1], Хрульнова С. А.[1], Фролова И. Н.[1], Молчанова И. В.[2], Ветохина А. В.[3], Капорская Т. С.[3]

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ *ENTEROCOCCUS* SPP. – ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ КРОВОТОКА

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», [3]ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница»

Введение. Энтерококки входят в число ведущих возбудителей сепсиса у больных гемобластозами.

Цель работы. Изучить чувствительность к антимикробным препаратам и генотипы резистентности к ванкомицину и линезолиду у *Enterococcus* spp., выделенных из гемокультуры от больных опухолями системы крови.

Материалы и методы. Материалом многоцентрового проспективного исследования являлись энтерококки, выделенные из гемокультуры от больных с заболеваниями системы крови и симптомами сепсиса, находившихся на стационарном лечении в 6 лечебных учреждениях России (2002–2020 гг). Для исследования брали первый изолят. Чувствительность *Enterococcus* spp. к антимикробным препаратам проводили методом серийных микроразведений в бульоне (CLSI, 2020 г.). У ванкомицин-резистентных *E. faecium* (VREF) исследовали чувствительность к даптомицину с помощью Е-тестов (bioMerieux, Франция). Генотипы резистентности к гликопептидам у *Enterococcus* spp. определяли методом ПЦР. У линезолид-резистентных *E. faecium* (LREF) наличие мутаций в гене 23S рРНК и в гене L4 определяли с помощью секвенирования по Сэнгеру, наличие optA и cfr генов исследовали с помощью ПЦР.

Результаты и обсуждение. Всего было исследовано 560 *Enterococcus* spp., из которых 440 (78,6%) *E. faecium*, 111 (19,8%) *E. faecalis* и 1,6% *Enterococcus* spp. (5 — *E. gallinarum*, 2 — *E. durans*, 1 — *E. avium*, 1 — *E. hirae*). Среди *E. faecium* были резистентными к ванкомицину 86 (19,5%) изолятов и к линезолиду — 3 (0,9%). Среди VREF 62 (72,1%) имели гены vanA устойчивости к ванкомицину, а 24 (33,8%) — гены vanB. Один (0,9%) штамм из 111 *E. faecalis* был умеренно резистентным к ванкомицину (МПК 16 мкг/мл) и имел гены vanD. Частота детекции VREF возросла с 10,4% до 26,1% (p<0,0001) при сравнении 2002–2010 и 2011–2020 гг. Все VREF были чувствительными к тигециклину (МПК90 0,125 мкг/мл) и чувствительными-дозозависимыми к даптомицину (МПК90 3 мкг/мл). Значение минимальной подавляющей концентрации (МПК) даптомицина, равные 3–4 мкг/мл, имели 17,4% (15 из 86) VREF. Все три линезолид-резистентных *E. faecium* были чувствительными к тигециклину (0,064–0,25 мкг/мл), хлорамфениколу (МПК 8–16 мкг/мл), чувствительными-дозозависимыми к даптомицину (МПК 0,5–2 мкг/мл), а два изолята сохраняли чувствительность к ванкомицину (МПК 0,5 мкг/мл). При секвенировании LREF-штаммов у всех были определены мутации в генах, кодирующих 23S рРНК. Все изоляты *E. faecalis* были чувствительными к линезолиду (МПК90 2 мкг/мл), тигециклину (МПК90 0,125 мкг/мл) и тейкопланину (МПК90 0,125 мкг/мл), а 96,4% — к ампициллину (МПК90 1 мкг/мл) и 84,7% — к пенициллину (МПК90 16 мкг/мл). У *E. faecalis* было отмечено увеличение резистентности к пенициллину с 3,9% до 25% при сравнении 2002–2010 гг и 2011–2020 гг.

Заключение. При бактериемии было выявлено преобладание *E. faecium* (78,6%). Резистентность к ванкомицину среди *E. faecium* составила 19,5% с тенденцией к увеличению до 26,1% в последние годы. К линезолиду были устойчивы три штамма *E. faecium*, имеющие мутации в генах, кодирующих 23S рРНК. Только тигециклин и даптомицин были активны в отношении всех энтерококков, включая ванкомицин- и линезолид-резистентные изоляты. Чувствительными к ампициллину были 98,5% изолятов *E. faecalis*.

Фирсова М. В., Соловьев М. В., Двирнык В. Н., Обухова Т. Н., Абрамова Т. В., Костина И. Э., Менделеева Л. П.

ПОЯВЛЕНИЕ ПЛАЗМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК В КРОВИ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ – ФАКТОР КРАЙНЕ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Критерием диагностики плазмоклеточного лейкоза является обнаружение более 20% плазматических клеток (ПК) в гемограмме (Noel и Kyle, 1974 г.). Различные исследования показывают, что результаты терапии больных ММ с наличием в крови любого количества ПК сопоставимы с таковыми при плазмоклеточным лейкозе (Granell M., 2017, Ravi R., 2018).

Цель работы. Определить частоту встречаемости ПК в периферической крови в дебюте ММ, а также проанализировать клинико-лабораторные параметры и результаты лечения больных ММ при циркуляции плазматических клеток в крови.

Материалы и методы. С января 2019 по сентябрь 2021 г. в ретроспективное исследование включено 80 пациентов (34 муж., 46 жен.) с впервые диагностированной ММ в возрасте от 27 до 83 лет (медиана — 58,5). Диагноз устанавливали в соответствии с критериями IMWG-2014. Выполнялись общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, биохимический анализ, иммунохимия крови и мочи, цитологическое, гистологическое, цитогенетическое исследования костного мозга, инструментальные методы исследования (низкодозная КТ). Анализировали различные клинико-лабораторные параметры, результаты терапии больных ММ при выявлении ПК в гемограмме в дебюте заболевания (табл.).

Результаты и обсуждение. У 9 из 80 больных (11%) при диагностике ММ в гемограмме выявлены плазматические клетки. В одном случае ПК в крови определялись в количестве 22%, что позволило диагностировать плазмоклеточный лейкоз, в остальных наблюдениях разброс циркулирующих ПК составил от 1 до 16% (медиана ПК — 1%). У 78% больных (7/9) заболевание протекало с плазмоцитомами. Цитогенетические аномалии высокого риска отмечены у 5 больных, наиболее часто встречалась t(4;14). У всех больных диагностирована III стадия по D-S, у 4 пациентов — III стадия по R-ISS. Секреция парапротеина G наблюдалась у 5 больных, А — у 2 пациентов, в единичных случаях отмечалась секреция парапротеина D и белка Бенс-Джонса. У большинства больных (8/9) выявлена секреция k-свободной легкой цепи иммуноглобулина. Больным проведено от 1 до 3 линий индукционной терапии с включением ингибиторов протеасом и иммуномодулирующих препаратов. Выполнить трансплантацию удалось только 2 больным, достигшим полной и частичной ремиссии после индукционного этапа. У остальных 7 больных наблюдалась прогрессия заболевания уже на фоне лечения. При этом даже высокодозная методика с выполнением трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) не привнесла дополнительного противоопухолевого эффекта — ремиссия была непродолжительной (4 и 10 мес.). 5 пациентов погибли вследствие прогрессии в течение 1–23 мес. (медиана — 10 мес.) после диагностики ММ.

Заключение. Частота встречаемости ПК в периферической крови в дебюте ММ составляет 11%. У этой категории больных заболевание часто ассоциировано с t(4;14), плазмоцитомами, секрецией k-СЛЦ иммуноглобулина. Появление ПК в гемограмме является фактором неблагоприятного прогноза и предиктором отсутствия стойкого глубокого противоопухолевого ответа.

Таблица. Клинико-лабораторные параметры и результаты лечения больных ММ с наличием ПК в крови (n=9)

Клинико-лабораторные параметры	Медиана и разброс значений
Возраст, годы	54 (40–63)
Гемоглобин, г/л	81 (57–126)
Процент ПК в миелограмме	36 (12,2–60,8)
Процент ПК в гемограмме	1 (1–22)
Цитогенетические аномалии	
Высокий риск, в т.ч. t(4;14) del 17p Стандартный риск	5 4 2 4
Плазмоцитомы (n=7)	
Костные Экстрамедуллярные	5 2
Результаты терапии	
Количество линий индукционной терапии 1 2 3	 4 3 2
Ауто-ТГСК	2
Ответ на индукцию Полная ремиссия Частичная ремиссия Прогрессия	 1 1 7
Смерть вследствие прогрессии	5

Флоринский Д. Б.[1] Пшонкин А. В.[1], Федорова Д. В.[1], Полетаев А. В.[1], Серегина Е. А.[1,2], Жарков П. А.[1]

ДЕФИЦИТ XII ФАКТОРА У ДЕТЕЙ. КОАГУЛОПАТИЯ ИЛИ ЛАБОРАТОРНАЯ НАХОДКА?

[1]ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, [2]ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук», Москва

Введение. Дефицит XII фактора является негеморрагической коагулопатией, приводящей к удлинению времени свертываемости *in vitro*. Известно, что данный дефицит не требует гемостатической терапии. При этом в нашей стране наблюдаются случаи, когда пациенты с дефицитом XII фактора превентивно получают свежезамороженную плазму.

Цель работы. Анализ медицинских данных детей с дефицитом XII фактора, наблюдавшихся в нашем центре на базе консультативного отделения и стационара кратковременного лечения за 2016–2021 годы.

Материалы и методы. Были проанализированы геморрагический анамнез, количество и тяжесть операций, необходимость в гемостатической поддержке, оценка по детской шкале кровоточивости, тромботический анамнез у пациентов с дефицитом XII фактора в период с января 2016 года по октябрь 2021 года.

Результаты и обсуждение. За 2016–2021 годы в центре ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва) в консультативном и отделении стационара кратковременного лечения наблюдались 92 пациента с дефицитом XII фактора. Из них 22 пациента перенесли различные оперативные вмешательства. Ни у одного из пациентов не было эпизодов пери- и постоперативной кровоточивости. Также ни у одного из пациентов не было эпизодов тромботических осложнений.

Заключение. Дефицит XII фактора, наиболее вероятно, является лабораторной находкой и не увеличивает частоту кровотечений или тромбозов и в связи с этим не требует рутинной медикаментозной терапии.

Хамаганова Е. Г., Леонов Е. А., Абдрахимова А. Р., Хижинский С. П., Гапонова Т. В., Паровичникова Е. Н.

HLA-ГАПЛОТИПЫ У ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК РЕГИСТРА ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Данные о частотах HLA-гаплотипов используются при анализе результатов типирования с целью верификации возможных HLA-гаплотипов при выборе оптимально совместимого донора при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Цель работы. Изучить частоты и распределение HLA-гаплотипов у доноров регистра «НМИЦ гематологии», которые были HLA-типированы методом секвенирования следующего поколения (NGS — next-generation sequencing), а также неравновесное сцепление генов в гаплотипах.

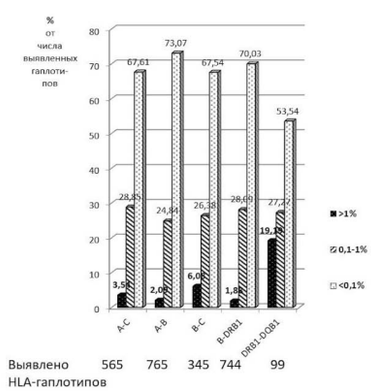
Материалы и методы. Исследовано 1512 доноров регистра «НМИЦ гематологии», HLA-типированных с помощью AllType NGS Amplification Kits (One Lambda, США) и платформы MiSeq (Illumina, США). Анализ полученных последовательностей HLA-генов проводили при помощи программы TypeStream Visual Software (TSV) (One Lambda, США). Частоты гаплотипов рассчитывали

с помощью компьютерной программы Arlequin 3.5, как и стандартизованное значение неравновесного сцепления генов (D').

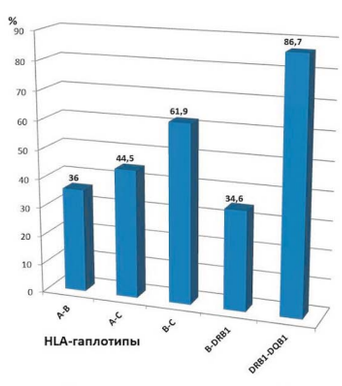
Результаты и обсуждение. Определено 565 различных гаплотипов HLA-A-C, 765 гаплотипов HLA-A-B, 345 гаплотипов HLA-B-C, 744 гаплотипа HLA-B-DRB1, 99 гаплотипов HLA-DRB1-DQB1. Разнообразие HLA-гаплотипов связано со значительным числом гаплотипов с низкой частотой встречаемости, однако `большая часть доноров являлась носителями относительно небольшого числа распространенных гаплотипов (см. рис.). Кумулятивная частота наиболее распространенных (с частотой >1%) гаплотипов HLA-A-B составила 36%; наиболее распространенных гаплотипов HLA-A-C — 45%; гаплотипов HLA-B-C — 62%; гаплотипов HLA-B-DRB1 — 35%; DRB1-DQB1 — 87%. Самый распространенный среди гаплотипов HLA-A-B — гаплотип A*01:01:01:01-B*08:01:01:01(5,4%) с высоким неравновесным сцеплением генов (D`=0,81); среди гаплотипов HLA-A-C — гаплотип A*01:01:01:01-C*07:01:01:01/16 с незначительным сцеплением генов (D`=0,43); среди гаплотипов HLA-B-C — гаплотип B*07:02:01:01-C*07:02:01:03 (D`=0,92); среди гаплотипов HLA-B-DRB1 — B*07:02:01:01-DRB1*15:01:01 (D`= 0,51); среди гаплотипов DRB1-DQB1 — DRB1*15:01:01-DQB1*06:02:01 (D`=0,98). Конкретные пары аллелей, составляющие HLA-гаплотипы, значительно различались между собой по силе сцепления. Сцепление генов было наиболее сильно выражено для гаплотипов, входящих в основные блоки HLA-гаплотипов — HLA-DRB1-DQB1 (гены блока дельта) и HLA-B-C (гены блока бета). Хотя гены в гаплотипе HLA-A-C находятся ближе друг к другу по расположению на хромосоме, чем в гаплотипе HLA-A-B, однако неравновесное сцепление в последней паре генов было более выражено.

Заключение. Распределение двухлокусных HLA-гаплотипов соответствует распределению с «длинным хвостом» (heavy-tail distribution), при котором за компактной группой распространенных гаплотипов, носителями которых является значительная часть доноров, тянется «длинный хвост» из редких гаплотипов. Присутствие редких гаплотипов в популяции создает проблему с подбором полностью HLA-совместимого донора для их носителей, если им показана алло-ТГСК от неродственного донора.

Разнообразие HLA-гаплотипов связано с гаплотипами с низкой частотой встречаемости



Распределение двухлокусных HLA-гаплотипов с частотой >1% (наиболее распространенные), 0,1-1% (распространенные), <0,1% (редкие) среди выявленных гаплотипов



Кумулятивные частоты наиболее распространенных (с частотой >1%) HLA-гаплотипов (2n=3020)

Хрульнова С. А., Клясова Г. А., Фёдорова А. В., Фролова И. Н., Ликольд Е. Б.

ГЕНОТИПИРОВАНИЕ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* С ПРОДУКЦИЕЙ МЕТАЛЛО-β-ЛАКТАМАЗ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ГЕМОКУЛЬТУРЫ БОЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ, МЕТОДОМ МУЛЬТИЛОКУСНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ-ТИПИРОВАНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. *Pseudomonas aeruginosa* — один из наиболее значимых внутрибольничных патогенов, вызывающих инфекции кровотока с высокой летальностью. В настоящее время наибольшее клиническое и эпидемиологическое значение имеет способность *P. aeruginosa* продуцировать приобретенные металло-β-лактамазы (МБЛ). Также среди *P. aeruginosa* выделяют клоны «высокого риска», такие как ST235, ST111, ST175, ST654 и другие. Штаммы, принадлежащие к клонам «высокого риска», чаще характеризуются фенотипом множественной и экстремальной устойчивости вследствие приобретения разнообразных генов антибиотикорезистентности, в том числе генов МБЛ.

Цель работы. Изучить генетическое разнообразие МБЛ-продуцирующих *P. aeruginosa*, выделенных из крови больных заболеваниями системы крови.

Материалы и методы. Материалом исследования были изоляты *P. aeruginosa*, выделенные из гемокультуры больных, находившихся на стационарном лечении в 11 лечебных учреждениях России (2003–2020 гг.). Чувствительность изолятов *P. aeruginosa* к карбапенемам оценивали согласно критериям CLSI (2021). Наличие генов МБЛ класса B (групп blaIMP, blaVIM и blaNDM) определяли методом ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов. Для характеристики клональной структуры популяции был использован метод мультилокусного секвенирования-типирования (МЛСТ) (https://pubmlst.org/organisms/pseudomonas-aeruginosa/).

Результаты и обсуждение. Всего было исследовано 394 изолята *P. aeruginosa*, из которых 166 (42,1%) были нечувствительными к меропенему и/или имипенему. Гены приобретенных МБЛ были обнаружены у 41,6% (69 из 166) карбапенем-нечуствительных изолятов. Гены группы blaVIM были доминирующими, их доля составила 98,6% (68 из 69). В геноме одного изолята были обнаружены гены группы blaIMP (1,7%). Гены группы blaNDM не были выявлены. При генотипировании 69 карбапенемазопродуцирующих *P. aeruginosa* было выявлено 9 сиквенс-типов (ST). Подавляющее большинство исследуемых штаммов (89,9%) принадлежало к трем сиквенс-типам — ST235 (n=44;63,8%), ST654 (n=10;14,5%) и ST234 (n=8; 11,6%) (рис.). В первый период исследования (2003–2011 гг.) было выделено 33 МБЛ-продуцирующих *P. aeruginosa*, во второй (2012–2020 гг.) — 36 штаммов. *P. aeruginosa* ST235 были доминирующими в течение обоих периодов исследования, и их доля осталась неизменной (63,6 и 63,9% соответственно), в то время как доля других сиквенс-типов претерпевала изменения. Так, *P. aeruginosa* ST234 не были выявлены в 2012–2020 гг. (p=0,0017), в то время как доля ST645 значительно увеличилась до 27,8% (10/36)(p=0,001).

Заключение. Почти половина (42,1%) всех *P. aeruginosa*, выделенных из гемокультуры, были карбапенем-нечувствительными, среди которых гены приобретенных МБЛ были выявлены у 41,6%. Большинство МБЛ-продуцирующих *P. aeruginosa* (63,8%) относились к международному клону «высокого риска» ST235. В ходе исследования клональный состав *P. aeruginosa* с продукцией карбапенемаз претерпел изменения, но клон «высокого риска» ST235 был наиболее распространенным в течение всего периода исследования, и его можно рассматривать как эндемичный для гематологических отделений России.

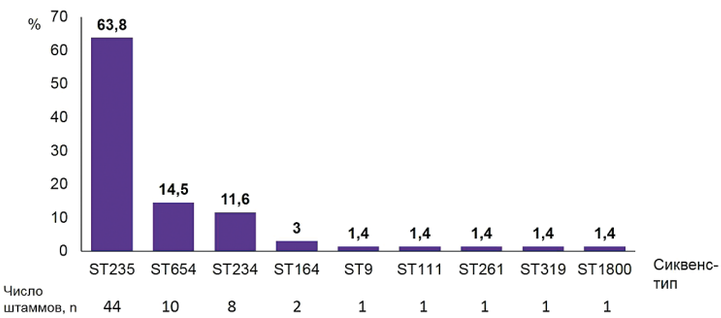


Рис. Распределение сиквенс-типов МБЛ-продуцирующих *P.aeruginosa*

Чеботарев Д. И., Ковригина А. М., Меликян А. Л.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕГАКАРИОЦИТАРНОГО РОСТКА, СТЕПЕНИ ФИБРОЗА СТРОМЫ И СОСТОЯНИЯ ТРАБЕКУЛЯРНОЙ КОСТИ ПРИ ПЕРВИЧНОМ МИЕЛОФИБРОЗЕ И ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Дифференциальная диагностика ранней стадии первичного миелофиброза (ПМФ) и эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ) вызывает объективные трудности. ПМФ характеризуется высоким риском прогрессии фиброза стромы и остеосклероза, что отличает его от ЭТ. В качестве одного из факторов, влияющих на потенциал и скорость прогрессии остеосклероза и миелофиброза, рассматривается трансформирующий фактор роста TGF-βF1. Характеристика экспрессии TGF-βF1 клетками опухолевого клона и изучение роли атипичных клональных мегакариоцитов в формировании фиброза стромы и остеосклероза представляет несомненный интерес.

Цель работы. Сопоставить экспрессию TGF-βF1 мегакариоцитами и иммуногистоархитектонику мегакариоцитарного ростка со степенью фиброза стромы костного мозга и остеосклероза в трепанобиоптатах костного мозга пациентов с разными стадиями первичного миелофиброза и эссенциальной тромбоцитемией.

Материалы и методы. В исследование включен материал трепанобиоптатов костного мозга (КМ) трех ретроспективно сформированных групп пациентов с клиническим и патоморфологическим диагнозом, удовлетворяющим критериям ВОЗ редакции 2017 года: пре-ПМФ (20 трепанобиоптатов), фиброзной стадии ПМФ (ф-ПМФ, 10 трепанобиоптатов), ЭТ (20 трепанобиоптатов). Проведены гистологическое, гистохимическое и иммуногистохимическое исследования с использованием антител к TGF-βF1, окрасок по Гомори и «Трихром по Массону».

Результаты и обсуждение. При реакции с антителами к TGF-βF1 в трепанобиоптатах КМ всех групп пациентов наблюдалась интенсивная цитоплазматическая реакция в части мегакариоцитов с атипичной морфологией. Доля МКЦ с экспрессией TGF-βF1 составляла 1,7% у пациентов с ЭТ, 9,4% у пациентов с пре-ПМФ, 23,5% у пациентов с ф-ПМФ. В трепанобиоптатх КМ с наличием рыхлых и плотных кластеров МКЦ отмечался вариант экспрессии TGFbF1 лишь частью МКЦ в составе кластера. Результаты анализа степени миелофиброза и остеосклероза в трепанобиоптатах КМ исследуемых групп приведены в таблицах 1 и 2 соответственно. При проведении анализа корреляции количества МКЦ с экспрессией TGF-βF1 и полуколичественных оценок степени миелофиброза и остеосклероза без учета нозологической принадлежности обнаружена достоверная умеренная корреляция: $r=0{,}431$, $p<0{,}001$ для степени миелофиброза, и достоверная умеренная корреляция $r=0{,}499$, $p<0{,}001$ для степени остеосклероза.

Заключение. Обнаружение взаимосвязи между количеством мегакариоцитов с экспрессией TGF-βF1 и степенью миелофиброза и остеосклероза свидетельствует в пользу активирующего влияния атипичных клональных мегакариоцитов на процессы миелофиброза и остеосклероза при ЭТ и ПМФ.

Таблица 1. Сравнительная характеристика степени фиброза стромы в трепанобиоптатах КМ исследуемых групп

Количество трепанобиоптатов	MF-0	MF-1	MF-2	MF-3
ЭТ	11/20 (55%)	9/20 (45%)	0	0
Пре-ПМФ	2/20 (10%)	18/20 (90%)	0	0
Ф-ПМФ	0	0	6/10 (60%)	4/10 (40%)

Таблица 2. Сравнительная характеристика степени остеосклероза в трепанобиоптатах КМ исследуемых групп

Количество трепанобиоптатов	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
ЭТ	20/20 (100%)	0	0	0
Пре-ПМФ	9/20 (45%)	11/20 (55%)	0	0
Ф-ПМФ	0	0	3/10 (30%)	7/10 (70%)

Чернецкая Д. М.[1], Сурин В. Л.[1], Саломашкина В. В.[1], Пшеничникова О. С.[1], Яковлева Е. В.[1], Зозуля Н. И.[1], Сударикова А. Б.[1], Лихачева Е. А.[1], Перина Ф. Г.[2], Шабанова Е. С.[3], Андреев Н. В.[1]

СПЕКТР ПАТОГЕННЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА VWF У РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ВИЛЛЕБРАНДА

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ГАУЗ СО «Центр детской онкологии и гематологии», [3]ФГБОУ ВО «СЗГМУ им И.И. Мечникова» Минздрава России

Введение. Болезнь Виллебранда (БВ) — это наследственное моногенное аутосомное заболевание. Оно обусловлено патогенными изменениями в гене VWF, расположенном на хромосоме 12. Различные типы БВ могут наследоваться как доминантно (типы 1, 2A, 2B, 2M), так и рецессивно (типы 3 и 2N). Ген VWF состоит из 52 экзонов. Экзоны 23–34 и интроны между ними имеют соответствующую им копию — псевдоген на хромосоме 22.

Цель работы. Проанализировать ген VWF для пациентов с диагнозом БВ и описать спектр его патогенных вариантов, характерный для отечественной популяции.

Материалы и методы. Было проанализировано 40 неродственных пациентов из Москвы, Екатеринбурга и Санкт-Петербурга.

Таблица. Распределение найденных патогенных вариантов по экзонам. Новые патогенные варианты выделены жирным шрифтом. Если не указано обратное, то подразумевается, что вариант найден в гетерозиготном состоянии

Экзон	Найденные патогенные варианты	Сколько раз найден патогенный вариант
7	R273W	2
10	R373Term	2
14	M576I	1
16	**c.2099insG**	1
18	T791M	2
	c.2435delC	3 в гомозиготном состоянии, 10 — в гетерозиготном
19	R816W	1
20	**D853N**	1
	R854Q	1 раз в гомозиготном состоянии.
21	R924Q	1
23	**c.2968-2 A>G**	1
25	C1101R	1
26	Y1146C	2 раза в гомозиготном состоянии
27	R1205H	1
28	P1266L	1
	Y1271Stop	1
	V1279I	1
	F1293S	1
	R1306W	1
	R1308P	1
	R1308C	1
	V1316M	1
	R1341Q	1
	R1374C	2
	R1399H	1
	S1506L	2
	V1565L	2
	R1597Q	1
	G1609R	1
	R1659Stop	1
35	**c.6029delC**	1
37	**c.6457insA**	1
40	**c.6970delG**	1
44	**c.7482delC**	1
45	**P2527H**	1

В гене VWF были изучены функционально значимые участки методом секвенирования по Сэнгеру с помощью специально разработанных систем праймеров. Чтобы подтвердить диагноз, было необходимо найти два патогенных варианта в случае рецессивно наследуемых типов БВ и один патогенный вариант — в случае доминантно наследуемых типов.

Результаты и обсуждение. Результаты представлены в таблице. Было обнаружено 35 разных патогенных вариантов. Среди них две инсерции, четыре делеции, одна мутация сплайсинга, 3 нонсенс-мутации и 25 миссенс-мутаций. У всех пациентов были обнаружены патогенные варианты в гене VWF. Из 35 выявленных нарушений 11 не были описаны ранее в литературе и базах данных. Патогенность 4 новых миссенс-мутаций подтверждена анализом с использованием протеомных программ (PolyPhen-2 v2.2.2, PROVEAN v.1.1.5, SIFT v.6.2.1, MutationTaster). В основном нарушения были локализованы в экзоне 28 (16 разных мутаций) и в экзоне 18 (преимущественно делеция c.2435delC). В большинстве случаев тип БВ подтверждался в результате молекулярно-генетического исследования.

Заключение. Распределение патогенных вариантов по гену VWF в отечественной популяции в целом согласуется с мировыми данными (Goodeve, 2010).

Черных Ю. Б., Митина Т. А., Контиевский И. Н.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ РУКСОЛИТИНИБА В НЕСЕЛЕКТИВНОЙ ГРУППЕ АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНЫМ ТЕЧЕНИЕМ Ph-НЕГАТИВНЫХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Введение. В настоящее время достоверные сведения о заболеваемости и распространенности Ph-негативных миелопролиферативных неоплазий (МПН) в Российской Федерации отсутствуют. Но, несмотря на невысокие цифры заболеваемости, по данным зарубежных регистров, пациенты данной нозологической группы составляют значимую когорту в рутинной практике врача-гематолога. Применение руксолитиниба для лечения резистентных к гидроксикарбамиду форм МПН показало эффективность и безопасность в клинических исследованиях. Однако опыт длительного применения препарата в рутинной практике гематологов только накапливается.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность длительного применения руксолитиниба в неселективной группе амбулаторных пациентов с резистентным течением Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний в условиях одного центра Московской области.

Материалы и методы. Клинико-диагностический центр Московского областного научно-исследовательского клинического института за 12 месяцев (с марта 2020 по март 2021 г.) посетили 845 пациентов с наиболее распространенными формами МПН: истинной полицитемией (ИП) и постполицитемическим миелофиброзом — 351 пациент (42%), эссенциальной тромбоцитемией и посттромбоцитемическим миелофиброзом — 271 человек (32%), первичным миелофиброзом (ПМФ) — 223 (26%). Из них терапия руксолитинибом проводилась у 68 пациентов с истинной полицитемией и миелофиброзом (первичным и в исходе ИП) — 8%. Длительное лечение руксолитинибом (более 24 месяцев) на момент анализа данных получал 31 пациент (характеристика пациентов представлена в таблице 1). Одному пациенту с ПМФ высокого риска руксолитиниб применялся в 1-й линии терапии. У 30 пациентов отмечено прогрессирование заболевания на фоне терапии гидроксикарбамидом и руксолитиниб применялся во 2-й линии у 17 (57%) пациентов, в 3-й линии у 10 пациентов (33%), у 3 пациентов (10%) руксолитиниб был назначен после 3 различных линий лечения.

Результаты и обсуждение. Через 2 года терапии руксолитинибом медиана показателей гемоглобина, тромбоцитов и лейкоцитов была ниже соответствующих показателей до начала лечения (табл. 2). Медиана пальпируемого размера селезенки ниже края левой реберной дуги также была меньше, чем показатель до начала лечения (12 см против 20 см). Не наблюдалось появлений гематологической и негематологической токсичности 3–4-й степени. У 2 пациентов диагностирована новая коронавирусная инфекция без признаков дыхательной недостаточности. 14 пациентов из 31 (45%) в течение года контролировали самочувствие при помощи валидированой версии опросника МПН 10. За время наблюдения не отмечено отклонений индекса МПН более чем на 10 баллов от базового показателя — 20 баллов.

Заключение. Длительное лечение руксолитинибом показало приемлемую эффективность и безопасность в неселективной группе предлеченных пациентов с выраженной спленомегалией. Сокращение размеров селезенки, стабилизация самочувствия пациентов, отсутствие гематологических и негематологических осложнений 3–4-й степени позволяют широко применять препарат в рутинной амбулаторной практике гематолога.

Таблица 1. Характеристика пациентов, получающих длительную терапию руксолитинибом (n= 31)

Параметры	Медиана (диапазон)/n, (%)
Возраст (годы)	64 (35–75)
Мужской пол	7 (23%)
ПМФ	15 (48%)
Пост ИП-МФ	14 (46%)
ИП	2 (6%)
Длительность терапии руксолитинибом (месяцы)	24 (18–42)
Исследование наличия мутации гена Jak2V617F выполнено 19 (61%)	
JAK2V617F +	16 (84%) из 19 пациентов
Гемоглобин (г/л)	115 (54–165)
Лейкоциты (х10⁹/л)	8,15 (2,6–37,4)
Тромбоциты (х10⁹/л)	222 (56–670)
Риск по DIPSS для 15 пациентов с ПМФ	
Промежуточный -1	7 (47%)
Промежуточный -2	8 (53%)
Время от момента постановки диагноза до начала терапии руксолитинибом (годы)	7 (0–41)
Риск по MYSEC-PM для 14 пациентов с пост ИП-МФ	
Низкий	9 (64%)
Промежуточный -1	4 (29%)
Промежуточный -2	1 (7%)
Время от момента верификации МФ до начала терапии руксолитинибом, годы	1 (0–3)
Пальпируемая спленомегалия для всех пациентов с фиброзом (см из-под края левой реберной дуги)	20 (0–32)

Таблица 2. Динамика показателей гемограммы после 24 месяцев терапии руксолитинибом

Медиана показателей	До лечения	12 месяцев терапии	18 месяцев терапии	24 месяца терапии
Гемоглобин (г/л)	115 (54–165)	115 (67–171)	115 (69–162)	107 (72–132)
Лейкоциты (х10⁹/л)	8,15 (2,6–37,4)	7,17 (2,0–27,7)	7,6 (2,5–49,6)	5,2 (2,1– 34,6)
Тромбоциты (х10⁹/л)	222 (56–670)	219 (41–524)	259 (59–537)	183 (41–543)
Пальпируемая спленомегалия (см из-под края левой реберной дуги)	20 (0–32)	19 (0–30)	14 (0–28)	12 (0–31)

Читанава Т. В., Власик Р. А., Макарова Т. А., Казанская Н. С., Кудрявцева Е. С., Богданов К. В., Мерзликина О. В., Никулина Т. С., Сиордия Н. Т., Кулемина О. В., Заммоева Д. Б., Точеная Е. Н., Лазорко Н. С., Сбитякова Е. И., Шналиева Н. А., Ломаиа Е. Г.

ЧАСТОТА МУТАЦИЙ В ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К ИНГИБИТОРАМ ТИРОЗИНКИНАЗ

ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» Минздрава России

Введение. Наиболее распространенной причиной резистентности больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) к терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) являются мутации киназного домена гена BCR-ABL. Согласно рекомендациям European Leukemia Net (ELN) 2020 определение мутационного статуса BCR-ABL является обязательным видом анализа для всех больных ХМЛ в дебюте фазы акселерации или бластного криза, а также у пациентов с недостаточным первичным ответом на терапию первой и последующих линий.

Цель работы. Определить частоту выявления мутаций киназного домена BCR-ABL на различных линиях терапии у резистентных пациентов в хронической фазе ХМЛ.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 118 пациентов (мужчин n=52 (44%)) в ХФ ХМЛ с резистентностью к ингибиторам тирозинкиназ, наблюдающихся в период с 2009 по 2021 г. в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Точечные мутации гена BCR-ABL в образцах мРНК анализировали с помощью полимеразной цепной реакции и последующего секвенирования по Сэнгеру. На момент диагностики заболевания, на момент начала ИТК, на момент выполнения первого мутационного анализа медиана возраста составила 42 (12–81), 44 (13–81), 47 (19–85) лет соответственно. Медиана длительности ХМЛ от момента установления диагноза до ИТК в первой линии, от постановки диагноза до выполнения мутационного анализа, от ИТК в первой линии до мутационного анализа составила 2 (0–232), 51 (4–303) и 44 (1–168) мес. соответственно. Статистический анализ частот обнаружения мутаций на каждой линии, достижений ответа и общей выживаемости выполнен с использованием метода χ^2 с помощью программного обеспечения SPSS 23.0.

Результаты и обсуждение. Мутационный анализ был выполнен у всех пациентов: после 1, 2, 3-й, последующих линий терапии у 36 (31%), 69 (58%), 11 (9%), 2 (2%) пациентов соответственно. Мутации выявлены у 58/118 (49%). Из них у 8/58 (14%) было выявлено более 2 мутаций. Клинически значимые мутации были выявлены у 38/58 (65%). Среди них мутация T315I у 23/58 (40%) резистентных пациентов. Выбор ИТК осуществляли на основании мутационного статуса. Пациенты с мутациями T315I получали терапию ИТК 3-го поколения. Наилучшими цитогенетическими ответами (ЦГО), достигнутыми когда-либо на ИТК среди пациентов с мутациями, были: минимальный/малый ЦГО (мин/малЦГО) 9/58 (15%), частичный ЦГО (ЧЦГО) 9/58 (15%), полный ЦГО (ПЦГО) 24/58 (42%), 16/58 (28%) не достигли ЦГО на ИТК. Схожие результаты были достигнуты у резистентных пациентов без мутаций: мин/малЦГО 6/60 (10%), ЧЦГО 11/60 (18%), ПЦГО 32/60 (54%), не достигли ЦГО на ИТК 11/60 (18%). Достижение ПЦГО когда-либо в обеих группах составило 24/58 (42%) в группе с мутациями, 32/60 (54%) в группе без мутаций (p>0,05). Общая выживаемость (ОВ) в группе с мутациями, в группе без мутаций составила 14/58 (24%) и 10/60 (16%) соответственно (p>0,05).

Заключение. На настоящий момент, согласно результатам нашего исследования, достижение ПЦГО, данные ОВ среди пациентов с мутациями и без них были схожими, соответственно своевременное выполнение мутационного анализа и выбор оптимального ИТК может иметь большое значение для долговременного успешного планирования терапии.

Чумак А. А., Белякова В. В., Майорова О. А., Пухликова Т. В., Кравчук О. А., Мишакина С. В., Донская О. В.

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ГРУППОВОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ

ГБУЗ «Центр крови им. О.К. Гаврилова ДЗМ»

Введение. Внедрение новейших технологий иммунологического типирования групп крови значительно улучшило качество трансфузиологической помощи. Тем не менее встречаются ситуации, когда определение групповой принадлежности невозможно. Во многих учреждениях службы крови по всему миру в сложнодиагностируемых случаях стандартные серологические тесты дополняют методами генотипирования.

Цель работы. Оценить опыт использования различных молекулярно-биологических методов для определения групповой принадлежности.

Материалы и методы. Исследовали 220 236 образцов крови доноров и 6138 образцов крови пациентов. Серологические тесты выполнены на гелевых картах (Bio-Rad, Швейцария). В 25 случаях дополнительно потребовалось генотипирование по системе ABO методом аллель-специфичной ПЦР (PCR-SSP) на коммерческих реагентах (BAG, Германия). Также некоторым образцам выполнили секвенирование 6-го и 7-го экзона гена ABO по Сэнгеру. Обозначение аллелей проведено согласно номенклатуре Международного общества переливания крови (ISBT).

Результаты и обсуждение. У 11 человек (6 доноров и 5 пациентов) серологически установлен фенотип Аслабый. В этой группе методом PCR-SSP были обнаружены аллели ABO*A1.01 (n=1), *A2.01 (n=4, c.467C>T; c.1061delC), *AW.30.01 (n=1, c.646T>A) и *AW.06 (n=5, c.502C>G). В двух других случаях не удалось верифицировать О и А группу, несмотря на тестирование на разных аналитических системах. В первом из них методом PCR-SSP определены аллели ABO*O.01.01 и ABO*A1.01, т.е. фенотип А1. При этом секвенирование выявило делецию c.261delG в гетерозиготном состоянии, которая характерна для группы О, а также ранее не описанную нуклеотидную замену в 7-м экзоне (c.677C>T, p.Thr226Ile). Похожую ситуацию наблюдали у пациентки с посттрансфузионным химеризмом. Секвенирование также показало делецию c.261delG и полиморфизм в 7-м экзоне c.848C>T (SNP rs34163698), соответствующий замене Аланина на Валин в 283-й позиции полипептидной цепи. Основываясь на данных серологического и генетического исследований, у этих лиц определена группа А. Однако идентифицировать аллели не представляется возможным, так как в номенклатуре ISBT нет информации о выявленных нами вариантах. Предположительно указанные замены вызывают ослабление активности GTA и экспрессии антигена А. В двух случаях фенотипа АВслабый генотипирование методом PCR-SSP определило аллели групп А и В. При этом В, вопреки ожиданиям, оказался обычным аллелем ABO*B.01. Секвенирование выявило в обоих случаях редкий аллель ABO*BW.15. Как и в предыдущем примере, групповая принадлежность при генотипировании методом PCR-SSP была успешно определена, но секвенирование позволило объяснить причину неоднозначностей и понять закономерности ослабления экспрессии групповых антигенов. В 7 случаях посттрансфузионного химеризма и 3 случаях панагглютинации группа крови верифицирована благодаря PCR-SSP.

Заключение. Возникновение спорных ситуаций при определении групповой принадлежности требует использования генотипирования как дополнительного диагностического критерия. Наш опыт позволяет сделать вывод о необходимости комплексного применения различных методов молекулярной биологии в данной области исследований.

Шатохин Ю. В.[1], Снежко И. В.[1], Мацуга А. А.[1], Бурнашева Е. В.[1], Рябикина Е. В.[1], Дегтерева Е. В.[1], Комарцева Е. Ю.[2], Каплина А. А.[2], Асланян К. С.[3], Васильева Е. В.[3], Яценко И. В.[3], Орешкина Л. Д.[3], Головина Е. М.[3], Погосян М. Р.[3], Ягозинская Н. В.[3]

АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА ТРОМБОПОЭТИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

[1]ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, [2]ГБУ РО «РОКБ», [3]ГБУ РО «ОДБ»

Введение. Агонисты рецептора тромбопоэтина (аТПО-р) — ромиплостим (Romiplostimum, R) и элтромбопаг (Eltrombopagum, E) имитируют биологический эффект ТПО путем взаимодействия с рецепторами тромбопоэтина cMPL, способствуя дифференцировке и пролиферации мегакариоцитов.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность применения аТПО-р при лечении пациентов с иммунной тромбоцитопенией (ИТП).

Материалы и методы. Пролечено 50 пациентов с хронической рецидивирующей и рефрактерной формами ИТП, 15 детей от 7 до 16 лет (R — у 10, E — у 5) и 35 взрослых от 18 до 64 лет (R — у 10, E — у 25) с геморрагическим синдромом II и III степени тяжести. Отслежены показания к назначению миметиков тромбопоэтина, сроки купирования геморрагического синдрома, время достижения частичного (ЧО) или полного (ПО) тромбоцитарного ответа, длительность его сохранения, использованные дозы (время повышения и доза максимально эффективной, длительность применения), тактика при достижении ПО, побочные эффекты.

Результаты и обсуждение. В 1-й линии терапии использованы ГКС — у 48 (96%) больных, ВВИГ — у 40 (80%), во 2-й линии терапии спленэктомия проведена у 5 (10%) взрослых, у 1 (2%) ребенка. аТПО-р назначались при: неэффективности 1-й линии (стандартной и/или ритуксимаб– у 35 (70%); осложнениях от ГКС — у 13 (26%); осложнениях от ВВИГ — у 6 (12%); противопоказаниях к спленэктомии — у 5 (10%); отказе от спленэктомии — у 33 (66%); перед плановым хирургическом вмешательством, в том числе спленэктомией — у 12 (24%). Геморрагический синдром купирован в сроки от 1 дня до 1 недели — у 26 (52%) больных, от 1 недели до 2 — у 18 (36%), более 2 недель — у 6 (12%) больных. На фоне введения R в дозе 1–3 мкг/кг при повторных тромбоцитах менее $50{,}0\times10^9$/л повышение дозы на 1 мкг/кг проводилось всем пациентам, уровень тромбоцитов от $50{,}0\times10^9$/л до $200{,}0\times10^9$/л был достигнут у взрослых при дозе 2 мкг/кг — у 2 (4%), 3 мкг/кг — у 4 (8%), 4 мкг/кг — у 2 (4%), от 5 до 8 мкг/кг — у 4 (10%) пациентов, причем у 3 из последних при сочетании с преднизолоном в дозе 1 мг/кг. ПО отмечен у 4, ЧО — у 5, отсутствие ответа — у 1, эффективность 90%. При рефрактерной форме у 8 детей использовали 250 мкг, у 2 — 500 мкг в сутки: ПО — у 5, частичный — у 3, отсутствие ответа — у 2 пациентов, эффективность 80%. Длительность приема составила от 10 до 28 мес. При достижении ПО в 2 случаях препарат отменен в связи с проведением спленэктомии. У остальных пациентов продолжено введение препарата. Наиболее часто встречались преходящие артралгии — у 18 (36%), миалгии — у 16 (32%), головные боли — у 15 (30%). Прием E у взрослых проводили начиная с дозы 50мг при еженедельном контроле тромбоцитов, у 8 пациентов она составила 75 мг. ПО достигнут у 9 (36% от 25 человек), ЧО — у 10 (40%), отсутствие ответа — у 6 (24%). У детей доза составила: у 1 — 25 мг, у 2 — 50 мг, у 2 — 75 мг. ПО достигнут у 2, ЧО — у 1, отсутствие ответа — у 3, из последних у 2 выявлено отсутствие ответа на оба препарата. Эффективность составила 50%.

Заключение. Применение аТПО-р показало высокую эффективность (ПО 50–90%), снижение частоты геморрагических осложнений и благоприятный профиль безопасности.

Шерстнев А. А., Горенкова Л. Г., Ковригина А. М.

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БИОПТАТОВ КОЖИ У ПАЦИЕНТОВ С ГРИБОВИДНЫМ МИКОЗОМ В ПРОЦЕССЕ ТЕРАПИИ ИНТЕРФЕРОНОМ-АЛЬФА: ОЦЕНКА ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ОТВЕТА И ПРЕДПОСЫЛКИ К НОВЫМ ВАРИАНТАМ ЛЕЧЕНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Грибовидный микоз — наиболее часто встречающийся вариант первичной кожной Т-клеточной лимфомы, при котором прогноз напрямую коррелирует со стадией заболевания. В большинстве случаев грибовидный микоз обладает индолентным течением, однако около 50% поздних стадий оказываются резистентными к стандартной терапии. Применение биологического воздействия как одного из основных вариантов системной терапии (препаратами интерферона-альфа) у пациентов с ГМ/синдромом Сезари позволяет получить эффект у 40–60% больных, но лишь у 10% удается достичь полной ремиссии. Современные возможности лечения, такие как таргетная терапия, в монорежиме увеличивают медиану беспрогрессивной выживаемости, однако процент противоопухолевого ответа не превышает 60%. Использование сочетанной иммунотаргетной терапии является перспективным направлением.

Цель работы. Охарактеризовать гистологические изменения в биоптатах кожи, оценить экспрессию CD30 у пациентов с грибовидным микозом в процессе терапии интерфероном-альфа (IFN-α).

Материалы и методы. В проспективное исследование включено 6 больных с верифицированным диагнозом грибовидного микоза. Было проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследование (оценка экспрессии CD30) перед началом терапии, на контрольных точках лечения (3, 6, 9, 12 месяцев).

Результаты и обсуждение. В 3 случаях (50%) отмечен регресс выраженности лимфоидного инфильтрата как в дерме, так и интраэпидермально. У одного пациента (17%) инфильтрат стал более рыхлым. Вместе с тем определяется увеличение количества средних и крупных клеток в составе лимфоидного инфильтрата у 3 пациентов (50%). Только у одного пациента (17%) размер клеток уменьшился до небольшого размера. В одном случае (17%) — без существенной динамики гистологических изменений после проведенной терапии. В исследованных случаях фиброз стромы без существенной динамики в процессе терапии. В 50% случаев (3/6) отмечено увеличение CD30-позитивных клеток лимфоидного инфильтрата и укрупнение размеров. Лишь у одного пациента число клеток, экспрессирующих CD30, уменьшилось. При оценке экспрессии CD30 клетками реактивного микроокружения существенного различия в динамике не обнаружено.

Заключение. Таким образом, у части пациентов отмечены морфологические признаки противоопухолевого ответа. Увеличение количества CD30-позитивных активированных клеток в результате применения интерферона позволяет предположить возможное успешное сочетание иммунотаргетной терапии (IFN-α и анти-CD30 терапии).

Щекина А. Е., Галстян Г. М., Дроков М. Ю., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н.

ТРОМБОТИЧЕСКАЯ МИКРОАНГИОПАТИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Тромботическая микроангиопатия (ТА-ТМА) является малоизученным и серьезным осложнением трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), общепринятые подходы к диагностике и лечению которого отсутствуют.

Цель работы. Оценить инцидентность, характер развития, результаты лечения ТА-ТМА у больных после алло-ТГСК.

Материалы и методы. В проспективное исследование включено 98 больных (медиана возраста — 37 лет), которым в период с 1 июля 2020 г. по 1 июля 2021 г. была выполнена алло-ТГСК. У всех больных в контрольные сроки (+7, +14, +28 сутки, +2, +3, +6, +12 месяц после алло-ТГСК) определяли концентрации тромбоцитов, гемоглобина, свободного гемоглобина, гаптоглобина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), фракций билирубина, креатинина, шистоциты. При выявлении гемолиза (ЛДГ>300 Ед/л в сочетании с истощением гаптоглобина) исключали аутоиммунный характер анемии путем прямого антиглобулинового теста. При подозрении на развитие ТА-ТМА (сочетание гемолиза и шистоцитоза) обследование, направление на оценку вовлечения органов-мишеней. При установке диагноза ТМА (сочетание гемолиза, шистоцитоза, тромбоцитопении *de novo*, органной дисфункции *de novo*) исключали тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру путем определения активности ADAMTS13.

Результаты и обсуждение. У больных после алло-ТГСК на разных сроках (от +7 дня до +12 мес.) выявляли гемолиз с частотой 4,3–26,9%, субнормальный шистоцитоз (более 0,2% и менее 1%) с частотой 2,1–27,3%. Шистоцитоз > 2% регистрировали в единичных случаях. У 2,5–19% больных гемолиз сочетался с микроангиопатией, в то время как шистоцитоз не всегда сопровождался гемолизом и/или органной дисфункцией и оставался лабораторным феноменом. Диагноз ТА-ТМА достоверно был установлен 4 из 98 больных после алло-ТГСК, медиана развития +39 сут. (табл.). У всех больных ТА-ТМА выявляли шистоциты > 4%, повышение концентраций ЛДГ (медиана 1255 Ед/л) и свободного гемоглобина (медиана 0,9 г/л), истощение гаптоглобина, усугубление анемии (медиана 44 г/л) и тромбоцитопении до единичных значений, прогрессировал геморрагический синдром, развивалось острое почечное повреждение (2 больным проводился гемодиализ), неврологическая дисфункция, у 3 больных было диагностировано повреждение миокарда. Все больные на момент развития ТА-ТМА получали циклоспорин А. Среди факторов риска были несостоятельность трансплантата, повторная ТГСК, обострение реакции «трансплантат против хозяина», тяжелые инфекционные осложнения. Проводилась сочетанная терапия, включающая плазмообмен с последующим введением экулизумаба. У 1 больного достигнут «почечный ответ», у 2 больных наблюдалось уменьшение проявлений гемолиза. 1 больной скончался от прогрессии неходжкинской лимфомы, 2 больных — от септического шока, 1 больная жива.

Заключение. ТА-ТМА является довольно редким осложнением (4%) и может служить маркером неблагополучия после алло-ТГСК.

Таблица. Характеристика больных с ТА-ТМА

Показатели	Больные			
	1	2	3	4
Возраст, годы	47	65	24	34
Пол	м	м	ж	м
Заболевание	ОМЛ	Лимфома	ОЛЛ	ОМЛ
Статус заболевания	ремиссия	прогрессия	ремиссия	ремиссия
Количество алло-ТГСК	2	1	2	1
Режим кондиционирования	RIC Flu+Bu	RIC Flu+Bu	MAC Bu+ЦФ	RIC Flu+Bu
Донор алло-ТГСК	MMUD	Haplo	MRD	Haplo
Профилактика РТПХ	ЦФ 50+50 мг/кг; ЦСА; ММФ	ЦФ 50+50 мг/кг; ЦСА;ММФ	ЦСА; МТХ	ЦФ 25+25 мг/кг; ЦСА; ММФ
Срок от I алло-ТГСК до развития ТА-ТМА, дни	59	29	225	186
Причина повторной алло-ТГСК	несостоятельность трансплантата	-	несостоятельность трансплантата	-
Срок от II алло-ТГСК до развития ТА-ТМА, дни	10	-	48	-
Обострение РТПХ на момент развития ТА-ТМА	нет	нет	да	да
Инфекция перед развитием ТА-ТМА	нет	нет	да	да
Иммуносупрессия при развитии ТА-ТМА	ЦСА	ЦСА	ЦСА	ЦСА
Вовлечение органов-мишеней				
Гематологические проявления	++	+++	++++	+++
Геморрагический синдром	+	+	++++	+++
Почки	++	++	++	+
Нервная система	+	++	++	+++
Сердце	+	+++	+	+
Кишечник	-	-	+++	+
Показатели при развитии ТА-ТМА				
Шистоциты (мин-макс), %	0,3-1,8	1,9-5,6	1-19	0,3-4,4
ЛДГ (мин-макс), ед/л	935-1016	1064-1493	654-4201	508-580
Hb, г/л	40	56	44	43
Тромбоциты, x10⁹/л	3	7	1	3
ADAMTS13, %	61	48	59	50
Количество сеансов плазмообмена	2	4	2	3
Доза экулизумаба, мг х количество введений	900 x 1	900 x 4	900 x 5	900 x 1
Длительность ТА-ТМА, дни	8	53	31	17
Ответ на терапию	нет	частичный	частичный	нет
Причина смерти	септический шок	прогрессия заболевания	-	септический шок

Примечания. RIC — режим кондиционирования с пониженной интенсивностью, MAC — миелоаблативный режим кондиционирования, Flu — флударабин, Bu — бусульфан, ЦФ — циклофосфамид, ЦСА — циклоспорин А, ММФ — микофенолата мофетил, МТХ — метотрексат, MMUD — неродственный несовместимый донор, MRD — родственный совместимый донор, Haplo — гаплоидентичный донор.

Эль-Хатиб М. А.

ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ЛЕТАЛЬНОСТЬ И/ИЛИ РАЗВИТИЕ АНТРАЦИКЛИНОВОЙ КАРДИОМИОПАТИИ, ПО ДАННЫМ 5-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

ГОО ВПО «ДОННМУ им. М. Горького»

Введение. Антрациклины широко применяются в лечении онкогематологических заболеваний. Однако кардиотоксичность (КТ), обусловленная их применением, ограничивает их использование.

Цель работы. Оценка вероятности исхода (HR) в зависимости от возраста и профилактической терапии у пациентов различных возрастных групп, получающих антрациклины, по данным 5-летнего наблюдения.

Материалы и методы. В исследование включены 155 пациентов, не имевших патологии сердечно-сосудистой системы, получавших антрациклины в составе схем полихимиотерапии по поводу онкогематологических заболеваний. Больные разделены на две группы — 1-ю составили 67 больных в возрасте от 21 года до 44 лет, 2-ю — 88 пациентов в возрасте от 45 до 74 лет. После достижения пациентами кумулятивной дозы 250 мг/м^2 по доксорубицину пациенты каждой из групп рандомно поделены на две подгруппы — 1a и 1b, 2a и 2b. Подгруппе 1a с целью профилактики антрациклиновой кардиомиопатии (АКМП) был назначен бисопролол в дозе 2,5 мг с титрованием до максимально переносимой, подгруппе 2a — этилметилгидроксиперидина сукцинат

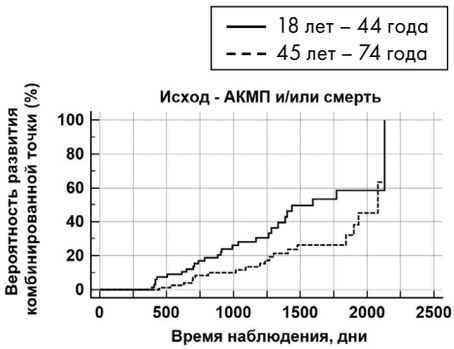
(ЭМГПС) внутрь по 250 мг трижды в сутки курсами в течение 2 месяцев с последующим 2-месячным перерывом; пациенты подгрупп 1b и 2b профилактику не получали. Каждые 6 месяцев (в течение 5 лет) после окончания химиотерапии выполнялась трансторакальная Эхо-КГ с оценкой структурно-функциональных параметров сердца. Далее был использован метод построения кривых выживаемости Каплана – Мейера с целью оценки HR.

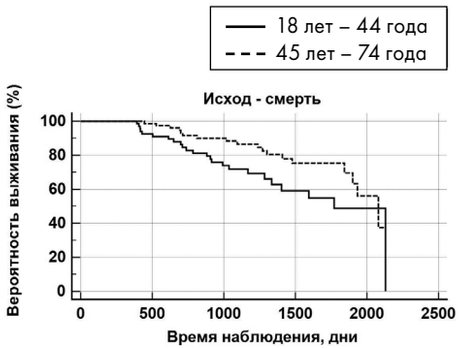
Результаты и обсуждение. По данным 5-летнего наблюдения, от разных причин умерло 40 человек (25,8%), из них 24 (15,5%) пациента молодого возраста, 16 (10,3%) — пожилого. У 18 пациентов диагностирована АКМП (11,6%), среди них 12 — молодого возраста, 6 — старшей возрастной группы. Среди молодых лиц с диагностированной АКМП в течение времени наблюдения от разных причин умерло 9 человек (75,0%), среди пожилых — 5 (83,3%). Проведенный анализ частоты достижения комбинированной точки (развитие АКМП и/или смерти) показал, что частота ее достижения у пациентов пожилого возраста на 48% ниже (HR=0,52 (95% CI 0,29–0,93; p=0,026)), чем у молодых лиц, при этом вероятность наступления летального исхода среди пациентов разного возраста не отличалась (HR 0,57, 95% CI 0,31–1,05; p=0,065). Частота развития КТ у молодых больных в 2,95 раза выше (HR 2,95 95% CI 1,15–7,59, p=0,025), чем у пожилых. При анализе летальности в зависимости от наличия или отсутствия профилактики значимого расхождения кривых не отмечено ни у молодых (HR 0,58 95% CI 0,26–1,29, p=0,19), ни у пожилых пациентов (HR 1,06 95% CI 0,41–2,81, p=0,91). У молодых пациентов, принимающих бисопролол, частота развития АКМП была на 71% ниже (HR 0,29 95% CI 0,09–0,91, p=0,03), чем у пациентов, не получающих профилактику. В группе пожилых больных назначение ЭГМПС не оказало влияния на частоту развития КТ (HR 2,26 95% CI 0,45–11,20, p=0,32).

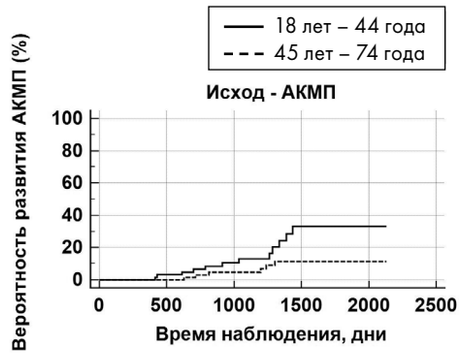
Заключение. Частота развития КТ у молодых больных в 2,95 раза выше, чем у лиц пожилого возраста. При этом у молодых пациентов, принимающих бисопролол, частота развития АКМП на 71% ниже, чем у пациентов, не получающих профилактическую терапию.

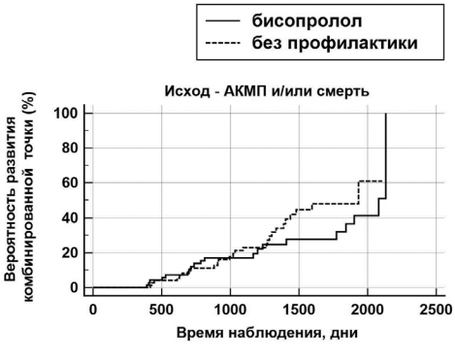
Таблица. Частота различных причин летальных исходов среди пациентов, получающих антрациклины, в зависимости от возраста и способа профилактики (по данным 5-летнего наблюдения)

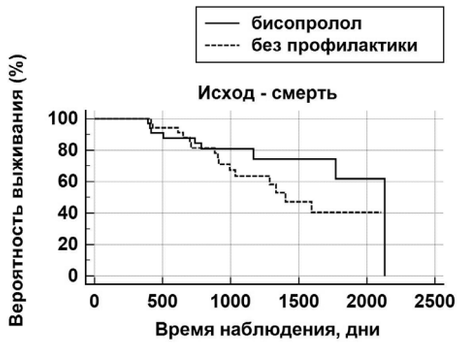
Причины летального исхода	18–44 года		45–74 года		p
	1a группа (n=33)	1b группа (n=34)	2a группа (n=44)	2b группа (n=44)	
АКМП, n (%)	2 (2,99)	6 (8,96)	2 (2,28)	2 (2,28)	0,11
Прогрессия основного заболевания, n (%)	3 (4,48)	1 (1,49)	3 (3,41)	2 (2,28)	0,71
Сепсис, n (%)	5 (7,46)	4 (5,97)	1 (1,14)	1 (1,14)	0,12
Острые сердечно-сосудистые события, n (%) *	-	1 (1,49)	2 (2,28)	2 (2,28)	0,47
Геморрагические осложнения, n (%)	1 (1,49)	1 (1,49)	-	1 (1,14)	0,73

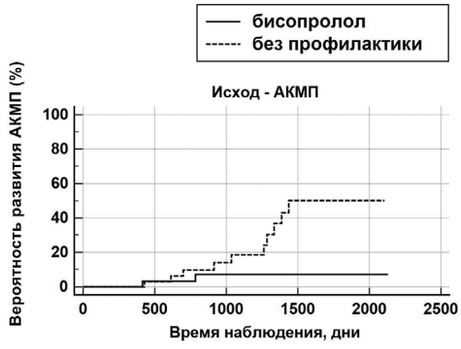


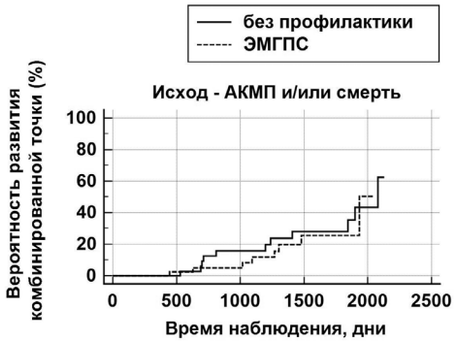


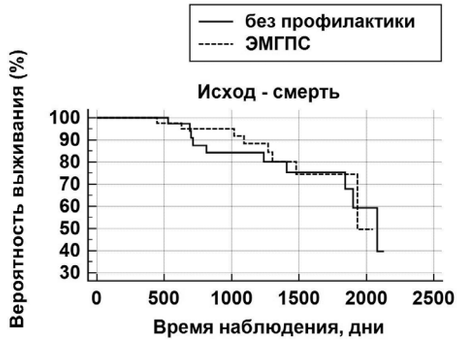


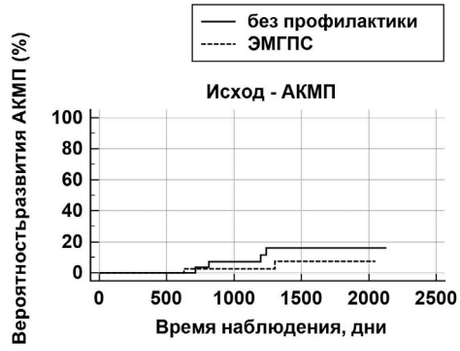












Юровская К. С., Морозова Е. В., Барабанщикова М. В., Цветков Н. Ю., Власова Ю. Ю., Абдулхаликова З. К., Гиндина Т. Л., Бархатов И. М., Моисеев И. С., Кулагин А. Д.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРЕДИКТОРОВ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ НИЗКОГО И ПРОМЕЖУТОЧНОГО РИСКА

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. Прогноз пациентов с миелодиспластическим синдромом (МДС) низкого и промежуточного риска не всегда благоприятен, как ожидается в соответствии с прогностической шкалой IPSS (IPSS-R). Согласно литературным данным ухудшение прогноза связано с такими факторами, как отсутствие ответа на терапию, инфекционные осложнения на фоне нейтропении, перегрузка железом на фоне гемотрансфузий, наличия фиброза в костном мозге, развитие вторичного МДС после предшествующей химиолучевой терапии. Возможна трансформация в рефрактерную анемию с избытком бластов 1–2 и острый миелоидный лейкоз, предикторы которой недостаточно изучены.

Цель работы. Исследование выполнено с целью определения предикторов неблагоприятного течения миелодиспластического синдрома, оценки общей выживаемости у пациентов низкого и промежуточного риска IPSS-R.

Материалы и методы. Мы проанализировали когорту из 112 пациентов, которые относились к группе очень низкого/низкого/промежуточного риска согласно IPSS-R. Медиана возраста составила 48 лет (18–76), медиана наблюдения — 1016 дней (42–9740). Соотношение мужчин и женщин 49:63. Характеристика пациентов представлена в таблице. Оценка эффективности терапии проводилась согласно критериям International Working Group 2006. Р-значение менее 0,05 принималось как статистически значимое.

Результаты и обсуждение. Пятилетняя общая выживаемость составила 64,5% (95% ДИ: 51,5–74,9, медиана не достигнута), 5-летняя выживаемость без прогрессирования — 48,2% (95% ДИ: 35,7–59,5, медиана 1591 день). Пятилетняя кумулятивная частота прогрессирования составила 37,7% (95% ДИ: 26,4–49,0, медиана не достигнута), летальность без прогрессирования — 14,1% (95% ДИ: 7,3–23,2). По результатам однофакторного анализа пятилетней общей выживаемости были отобраны факторы с р-значением менее 0,15: уровни тромбоцитов и бластов в костном мозге на момент постановки диагноза, факт выполнения аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТКМ). Эти факторы далее были включены в модель пропорциональных рисков. По результатам многофакторного анализа ни один из включенных факторов не имел статистически значимого влияния на пятилетнюю общую выживаемость: уровни тромбоцитов (p=0,709), бластов в костном мозге (p=0,322) на момент постановки диагноза, факт выполнения алло-ТКМ (p=0,996). В однофакторном анализе не было выявлено значимого влияния наличия и вида ответа на проводимую терапию на показатели пятилетней общей выживаемости (p=0,309). Также группа риска (очень низкий/низкий/промежуточный) IPSS-R на момент постановки диагноза не влияла на частоту прогрессирования МДС (p=0,459).

Заключение. Сопоставимые общая и беспрогрессивная выживаемости свидетельствуют о преимущественном влиянии летальности без прогрессирования на клинические исходы терапии пациентов с МДС низкого риска. Полученные данные говорят о гетерогенности группы пациентов с МДС очень низкого/низкого/промежуточного риска, отсутствии убедительных клинических предикторов прогрессирования. Для выявления пациентов с МДС низкого и промежуточного риска с более высокой вероятностью прогрессирования заболевания необходим поиск дополнительных молекулярно-биологических факторов прогноза.

Таблица. Характеристика пациентов

Характеристика	Группа пациентов с прогрессированием МДС (n=36)	Без прогрессирования МДС (n=76)	p
Пол Мужчина Женщина	 20 (56%) 16 (44%)	 29 (38%) 47 (62%)	
Возраст на момент диагноза (медиана (диапазон)):	47 лет (18–67)	48 лет (18–76)	p=0,959
Группа IPSS-R на момент диагноза: Очень низкий Низкий Промежуточный	 12 (33%) 12 (33%) 12 (34%)	 8 (10%) 46 (61%) 22 (29%)	
Уровень показателей на момент диагноза (медиана (диапазон)): Бласты в костном мозге Гемоглобин Нейтрофилы Тромбоциты Ферритин	 2,4 (0,4–9,6) 78 (31–116) 1,5 (0,04–2,88) 137 (20–695) 1220 (52–4496)	 1,8 (0–11,2) 77,5 (30–160) 1,1 (0,2–4,93) 150 (6–419) 1024 (13,5–13400)	 p=0,226 p=0,861 p=0,573 p=0,614 p=0,475
Фиброз в костном мозге на момент диагноза	11 (31%)	19 (25%)	p=0,372
Цитогенетическое исследование на момент диагноза: Нормальный кариотип Делеция 5q Другие цитогенетические аномалии	 18/36 (50%) 13/36 (36%) 5/36 (14%)	 56/76 (74%) 9/76 (12%) 11/76 (14%)	
Получали терапию по поводу МДС	28/36 (78%)	47/76 (62%)	
Терапия МДС первой линии: Циклоспорин Леналидомид Эритропоэтин Гипометилирующие агенты	 10/28 (36%) 9/28 (32%) 8/28 (29%) 1/28 (3%)	 24/47 (51%) 9/47 (19%) 10/47 (21%) 4/47 (9%)	
Алло-ТКМ	14/36 (39%)	19/76 (25%)	
Ответ на первую линию терапии МДС (полный, частичный, стабилизация)	11/28 (40%)	29/47 (62%)	

ТЕЗИСЫ VI КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ И III КОНГРЕССА ТРАНСФУЗИОЛОГОВ РОССИИ

Абдуллаев А. О., Тихомиров Д. С., Адышаа Ч. М., Туполева Т. А., Гаврилина О. А., Судариков А. Б.

НОВЫЕ МУТАЦИИ В ГЕНЕ SPIKE КОРОНАВИРУСА SARS-COV-2 У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Рецепторный белок Spike коронавируса SARS-CoV-2, взаимодействуя с рецептором ACE2, обеспечивает вхождение вируса в клетку. Многие вакцины, включая Спутник V, в качестве антигена содержат полноразмерный ген Spike SARS-CoV-2. Мутации в гене Spike приводят к изменению биологии SARS-CoV-2, делая его более вирулентным и устойчивым к вируснейтрализующему эффекту антител, выработанных после вакцинаций. Сравнительный анализ спектра мутаций гена Spike SARS-CoV-2 в начале и конце пика второй волны пандемии COVID-19, позволит выявить появление новых изолятов с характерными им мутациями в гене Spike SARS-CoV-2.

Цель работы. Изучить спектр мутаций гена Spike SARS-CoV-2, выявленных в период второй волны пандемии COVID-19 в РФ.

Материалы и методы. В качестве материала использованы РНК SARS-CoV-2 от 51 пациента с COVID-19, диагностированной в периоды подъема (11–17 ноября 2020 г.) и угасания (с 19 февраля по 17 марта 2021 г.) второй волны распространения COVID-19 в РФ. Для секвенирования всего гена Spike были синтезированы олигонуклеотиды со следующей последовательностью:

5'-CAACAGAGTTGTTATTTCTAGTGATGT-3'
и 5'-TCTGAACTCACTTTCCATCCA-3';
5'-TGATCCATTTTTGGGTGTTT-3'
и 5'-CAGTGAAGGATTTCAACGTACA-3';
5'-TGTGCACTTGACCCTCTCTC-3' и 5'-TCAAAAGGTTTGAGATTAGACTTCC-3';
5'-TCTTGATTCTAAGGTTGGTGGT-3'
и 5'-AACAGGGACTTCTGTGCAGTT-3';
5'-TCTTTTGGTGGTGTCAGTGTT-3'
и 5'-CTGCCATATTGCAACAAAAGA-3';
5'-GTACATTTGTGGTGATTCAACTG-3'
и 5'-CATTAAACCTATAAGCCATTTGC-3';
5'-GCAGGTGCTGCATTACAAAT-3'
и 5'-ACCATGAGGTGCTGACTGAG-3';
5'-CAAAAAGAGTTGATTTTTGTGGA-3'
и 5'-ATTGAGGCGGTCAATTTCTT-3';
5'-ATGATCCTTTGCAACCTGAA-3'
и 5'-TGAAGATTCTCATAAACAAATCCA-3'.

Результаты и обсуждение. Схематическая структура гена Spike и расположение найденных мутаций представлены на рис. Как представлено на рис., в зависимости от времени сбора образцов РНК SARS-CoV-2 все пациенты разделены на две группы. В первую группу вошли 36 пациентов с COVID-19, диагностированной в период подъема второй волны (11–17 ноября 2020 г.). Частота мутаций в гене Spike данной группы пациентов составила 11% (4/36), не считая известную мутацию p.D614G субъединицы S2. Почти все найденные мутации (p.C361S; p.A522C; S477N+p.A522C) в основном располагались в рецептор-связывающем домене (Receptor Binding Domain, RBD) гена Spike. Вторую группу составили 15 пациентов с COVID-19, диагностированной в период угасания второй волны (с 19 февраля по 17 марта 2021 г.). Частота мутаций в гене Spike составила 53% (8/15). Мутации в RBD-домене гена Spike в этой группе были представлены p.S477N; p.E484K; p.S477N+A522S; p.E484A+S494P; p.K417N+E484K+N501Y; p.F306L+E484K+S494P. В образце РНК с комбинацией мутаций RBD-домена гена Spike p.K417N+E484K+N501Y далее были выявлены все мутации, характерные для южноафриканского штамма B.1.351. Это был один из первых случаев выявления данного штамма в России еще до официального объявления Роспотребнадзором его появления в РФ.

Заключение. Молекулярно-генетический мониторинг мутационного статуса гена Spike у пациентов с COVID-19 позволяет своевременно выявить появление и эпидемиологическое доминирование новых штаммов SARS-CoV-2, возможно, устойчивых к воздействию поствакцинационных антител.

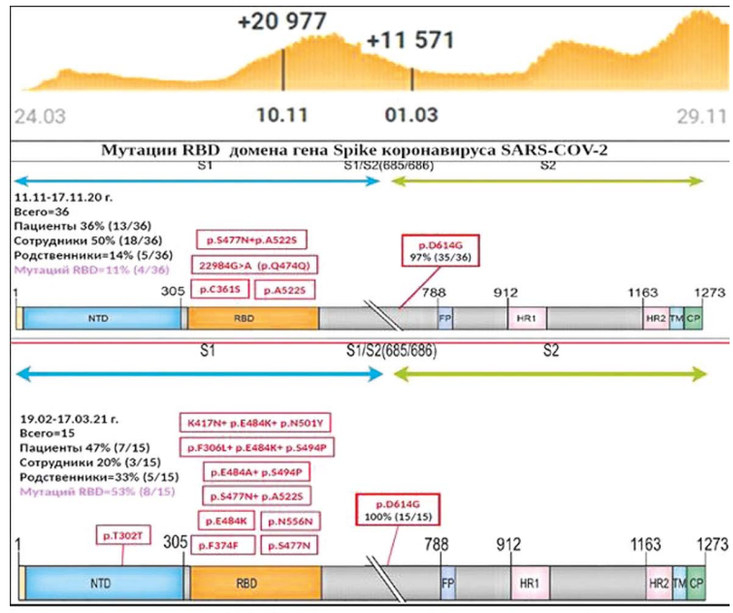


Рис. Мутации в гене *Spike* SARS-CoV-2 в период второй волны пандемии в РФ

Александрова Т. Н.[1], Терехова Л. Д.[1], Соловьева И. Е.[1], Мулина И. И.[1], Парфенова С. Н.[1], Прядезникова А. М.[1], Ядрихинская В. Н.[2]

МНОГОЛЕТНИЙ ОПЫТ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

[1]ГАУ РС(Я) «Республиканская больница № 1 — Национальный центр медицины», Клинический центр, отделение гематологии, [2]ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», Медицинский институт, кафедра «Госпитальная терапия, профессиональные болезни и клиническая фармакология»

Введение. Открытие химерного гена BCR/ABL и последующее активное внедрение в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) кардинально изменило прогноз заболевания, сопоставив среднюю продолжительность жизни больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) с общепопуляционными показателями, а также значительно улучшило качество жизни пациентов. Однако, несмотря на достигнутый прогресс, у 5% пациентов наблюдается прогрессирование хронической фазы (ХФ) в фазу бластного криза (БК), при котором прогноз заболевания остается крайне неблагоприятным, а у 37–50% больных, получающих терапию первой линии иматинибом, появляется необходимость смены препарата.

Цель работы. Проанализировать эффективность терапии ХМЛ в Республике Саха (Якутия).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт взрослых пациентов с ХМЛ, наблюдавшихся у гематологов клинико-консультативного отдела клинико-диагностического центра ГАУ РС(Я) «РБ № 1 — НЦМ» г. Якутска Республики

Саха (Якутия) в период с 2005 по ноябрь 2021 г. Диагноз во всех случаях верифицирован определением экспрессии мРНК BCR-ABLp210 методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ). Статистическая обработка материала проводилась при помощи пакета программ Microsoft Office 2020.

Результаты и обсуждение. Всего за анализируемый период в клинико-диагностическом центре ГАУ РС(Я) «РБ № 1 — НЦМ» г. Якутска наблюдались 84 взрослых пациента с ХМЛ. Средний возраст в дебюте заболевания составил 47,08±14,29 года, количество мужчин несколько преобладало над количеством женщин (52,4 и 47,6%). ХМЛ у подавляющего большинства пациентов (97,62%) манифестировал с ХФ. В единичных случаях наблюдался дебют с фазы акселерации (ФА) и БК. В качестве терапии первой линии ИТК назначались 91,67% пациентов. Остальные 8,33% пациентов, диагноз которых выставлен до эры тирозинкиназ, получали гидроксикарбамид, затем были переведены на ИТК. В 98,8% случаев в первую линию назначался иматиниб в дозе 400–800 мг в зависимости от фазы заболевания, а в 1,2% — дазатиниб 140 мг при дебюте ХМЛ с фазы БК. В анализ эффективности терапии ИТК включены пациенты, получавшие ИТК в первую линию более 12 месяцев (n=70). Полный гематологический ответ (ПГО) достигнут у 85,7% пациентов, полный цитогенетический ответ (ПЦО) — у 74,29%, большой молекулярный ответ (БМО) — у 45,7%. За весь период наблюдения летальность составила 19%, из них в 10,71% случаев причиной смерти являлось прогрессирование основного заболевания с исходом в бластный криз. Общая 15-летняя выживаемость составила 79,2%. В различные периоды наблюдения необходимость смены терапии на препарат II поколения (нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб) зарегистрирована у 30% пациентов, из них в 18,9% случаев причиной перевода являлась первичная или вторичная резистентность к иматинибу, а в 11,9% — непереносимость препарата.

Заключение. Опыт применения ИТК в лечении ХМЛ подтверждает их высокую эффективность в достижении молекулярного ответа. Однако в условиях Республики Саха (Якутия) более чем у половины пациентов достигнуть БМО не удается. Для улучшения результатов терапии необходимо повышение комплаентности пациентов, своевременные коррекция нежелательных явлений и перевод на препараты II поколения.

Алексеева А. Н., Очирова О. Е., Жалсанова Э. Б., Уланова И. С.

УСПЕШНЫЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С POEMS-СИНДРОМОМ

ГАУЗ «РКБ им Н. А. Семашко», г. Улан-Удэ

Введение. Многообразие симптомокомплекса POEMS-синдрома и отсутствие специфических методов диагностики затрудняет диагностику данной нозологии.

Цель работы. Описание успешного опыта лечения пациента с POEMS-синдромом в ГАУЗ «РКБ им. Н. А. Семашко».

Материалы и методы. Ретроспективный анализ медицинской документации и результатов обследования до установления диагноза пациента А., 1976 г.р.

Результаты и обсуждение. В октябре 2015 г. — клиника полинейропатии и боли в поясничном отделе позвоночника. С апреля 2016 года отмечалось нарастание полинейропатии, появились отеки нижних конечностей, снижение веса на 10 кг, медиастинальная и подмышечная лимфоаденопатия, гидроперикард, тромбоцитоз до 650х10^9/л, повышение РФ. Ревматологом выставлялся диагноз системной склеродермии, синдром Шегрена. В лечении получал пульс-терапию преднизолоном, введение циклофосфамида с незначительным улучшением. В октябре 2016 года находился на обследовании в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», системные ревматологические заболевания были исключены. В сентябре 2017 г. гематологом РКБ, выполнялась трепанобиопсия — трепан нормоклеточный, трехростковый, гиперплазия мегакариоцитов, часть мегакариоцитов крупные с гиперглобулярными ядрами, иммунофиксация белков сыворотки крови-моноклональная секреция PIgG лямбда–тип 9,39 г/л, белок сывороточного амилоида повышен 340 мг/л при норме до 6,4 мг/л. Проведена биопсия ПЖК передней брюшной стенки — данных за амилоидоз нет. По ЭНМГ (18.12.17) грубое поражение моторных волокон диафрагмальных нервов с 2 сторон (парез диафрагмы). В декабре 2017 года проведен курс пульс-терапии метипредом, отмечалось уменьшение отечного синдрома, дыхательной недостаточности, нормализация температуры тела. Таким образом, на основании 3 больших симптомов (полинейропатия, моноклональная секреция PIgG лямбда-типа, очаги остеосклероза) и 3 малых критериев (гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, генерализованный отечный синдром, преходящий тромбоцитоз), а также результатов миелограммы и МРТ позвоночника выставлен диагноз — POEMS-синдром в рамках остеосклеротической миеломы. С декабря 2017 по март 2018 г. проведены 3 курса ПХТ в режиме «CD» с положительной динамикой в виде уменьшения явлений полинейропатии, дыхательной недостаточности. В апреле 2018 г. пациент консультирован в ФГБУ «НМИЦ им. Н.А. Алмазова», рекомендовано введение Бортезомиба 1 раз в неделю, п/к. С апреля по декабрь 2018 г. проведены 8 курсов ПХТ в режиме «VCD», перенес удовлетворительно, постцитостатические периоды осложнялись тяжелыми пневмониями с клиникой ТЭЛА. В мае 2019 г. консультирован в ФГБУ «НМИЦ гематологии», г. Москва, рекомендован ленолидомид и ауто-ТГСК. С мая 2021 г. пациенту проводятся курсы ПХТ по схеме «RD» с положительным эффектом в виде купирования астенического, болевого и отечно-асцитического синдромов.

Заключение. Данная нозология очень редкая и сложная в диагностическом плане из-за большого количества симптомокомплексов и отсутствия специфических методов диагностики, однако при общем неблагоприятном прогнозе при POEMS-синдроме проведение адекватной терапии позволяет достичь положительных результатов.

Алексеева А. Н.[1], Очирова О. Е.[1], Жалсанова Э. Б.[1], Карпова А. Г.[1], Хажеева А. А.[1], Уланова И. С.[2]

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТКИ С МПЗ, МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ И ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМ ОБЪЕМНЫМ ОБРАЗОВАНИЕМ СРЕДОСТЕНИЯ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

[1]ГАУЗ «РКБ им Н. А. Семашко», [2]БГУ медицинский университет, Улан-Удэ

Введение. Хронические лимфопролиферативные заболевания (ХЛПЗ) наиболее часто диагностируются у взрослого населения. Важной особенностью этих болезней является высокая частота возникновения вторичных солидных и гематологических неоплазий, индуцированных цитостатическими препаратами, использованными для терапии при ХЛПЗ. По данным исследований, в основе развития могут лежать механизмы нарушения иммунитета вследствие собственно заболевания или его лечения.

Цель работы. Показать клинический случай сочетания МПЗ и множественной миеломы, а также доброкачественного объемного образования верхне-заднего средостения.

Материалы и методы. Пациентка 72 лет, с 2014 г. наблюдается у гематолога с диагнозом истинная полицитемия. В январе 2019 г. впервые отмечается азотемия — креатинин 178 мкм/л. Диагностирован вторичный нефроангиосклероз сочетанного генеза (диабетического, гипертонического). Программный диализ

с 28.05.19, КТ ОГК от 06.2019 — обнаружены признаки диффузного остеопороза, множественных мягкотканных очагов в костях грудной клетки и поясе верхних конечностей (очаги миеломы). На R-графии черепа — множественные очаги остеодеструкции. При МРТ-обследовании грудного отдела обнаружены признаки двухузлового объемного образования в верхнем средостении. Многочисленные очаговые инфильтраты в телах позвонков. МСКТ ОГК от 20.06.2019 — КТ-признаки объемного образования в верхнем заднем средостении (mts?). КТ-признаки очагов деструкции в грудине, в позвонках Th1, -2. По пунктату костного мозга — инфильтрация плазматическими клетками 16%, диагностирована миеломная болезнь III Б стадии. В период с июня 2019 г. по март 2020 г. проведено 7 курсов полихимиотерапии в режиме VCD. Учитывая наличие объемного образования средостения, была выполнена биопсия образования, 26.11.19 г. операция — торакоскопия справа, трансторакальная тонкоигольная пункционная биопсия образования средостения. Гистологический материал представлен мелкими фрагментами щитовидной железы, диагностирован: узловой загрудинный зоб. Консультирована в НМИЦ гематологии с целью уточнения генеза объемного образования в верхнем заднем средостении, заключение: эктопированная правая доля щитовидной железы. Объемное образование верхнего и среднего средостения сзади от эктопированной правой доли щитовидной железы, с большей долей вероятности обусловлено загрудинным зобом.

Результаты и обсуждение. У пациентки имеется синхронное новообразование:

1) Миеломная болезнь III Б Durie-Salmon, множественно-очаговая форма, с поражением черепа, таза, грудной отдела позвоночника, почек.

2) ХМПЗ, истиннная полицитемия II ст., Jak 2+. Гиперкоагуляционный синдром с трансформацией в миелопролиферативное заболевание.

3) Объемное образование средостения с большей степенью вероятности обусловлено загрудинным зобом.

Заключение. У пациентки достигнута ремиссия основного заболевания: электрофорез белков — М-градиент не обнаружен, по миелограмме плазматических клеток нет. Данный случай демонстрирует крайне редкое сочетание, когда МПЗ возникло первично по отношению к лимфопролиферативному заболеванию, что подтверждает синхронность этих двух гемобластозов.

Алексеева А. Н., Очирова О. Е., Жалсанова Э. Б., Карпова А. Г., Хажеева А. А.

СЛУЧАЙ УСПЕШНОЙ ПОВТОРНОЙ ТГСК ПАЦИЕНТКИ С ОМЛ, ПЕРЕНЕСШЕЙ НКВИ

ГАУЗ «РКБ им Н. А. Семашко», г. Улан-Удэ

Введение. Миелодиспластические синдромы (МДС) представляют собой гетерогенную группу клональных заболеваний системы крови, характеризующихся цитопенией, признаками дисмиелопоэза и высоким риском трансформации в острые миелоидные лейкозы (ОМЛ).

Цель работы. Представление случая успешной повторной ТГСК пациентки с ОМЛ в ПР, перенесшей новую коронавирусную инфекцию в виде полисегментарной пневмонии.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ медицинской документации пациентки

Результаты и обсуждение. Пациентка 45 лет. С 2017 г. наблюдалась с диагнозом МДС РАИБ 2 с частичной коэкспрессией CD17. Клинически — цитопения и морфологически — дизэритропоэз и дисмегакариоцитопоэз. В 2018 г. трансформация в ОМЛ, М-4 по FAB с последующей клинико-гематологической ремиссией. В период с ноября 2018 по июль 2020 г. проведено 12 курсов ХТ азацитидином — 75 мг/м², п/к, 7 дн. Проводилось HLA-типирование брата в мае 2018 и марте 2019 г. В сентябре 2019 г. зарегистрирован рецидив заболевания: в пунктате костного мозга 28,3% бластных клеток, в периферической крови — 8%. Было решено провести ХТ в режиме азацитидин + венетоклакс с последующей алло-ТКМ, в связи с отсутствием последнего проведен режим монотерапии азацитидином в октябре 2020 г. В октябре 2020 г. перенесла НКВИ, двустороннюю полисегментарную пневмонию, терапия амбулаторно. В ноябре проведен курс ПХТ FLAV, в результате чего достигнута полная редукция бластоза от 01.12.2020. С учетом достижения полной ремиссии прогностически неблагоприятного варианта ОМЛ решено проведение алло-ТКМ, в качестве донора — гаплоидентичный сиблинг (брат). С 03.12 по 07.12.2020 г. проведен режим кондиционирования FLuBu8. 09.12.2020 проведена инфузия ГСППК в объеме 11,06 млн CD34⁺ CD45⁺ кл/кг. В раннем посттрансплантационном периоде развитие: инфаркта миокарда ПЖ, МЖП от 09.12.2020, с разрешением в динамике. По данным стадирования на Д +35 (13.12.2021) достижение МОБ-негативной ремиссии, выявлено отсутствие донорского химеризма. Верифицировано неприживление трансплантата с восстановлением аутогемопоэза. С 12.02.2021 начат курс кондиционирования в режиме FLu/Bu8. В феврале 2021 г. аллогенная родственная гаплоидентичная ТГСК от брата. Посттрансплантационный период осложнился гематологической токсичностью: анемия 3 ст., тромбоцитопения 4 ст., нейтропения 4 ст. и негематологическая токсичность в виде инфекционных осложнений (рецидивирующая фебрильная нейтропения без верифицированного очага инфекции, а также химиоиндуцированный мукозит рта 2 ст., острый некалькулезный холецистит от 03.03.2021, острая РТПХ 1 ст. (кожа 2, печень 0, кишечник)) от 13.03.2021 разрешение на фоне повышения циклоспорина. Восстановление гранулоцитопоэза (АЧН >0,5) на Д +12, тромбоцитопоэза Д +14, . Выполнено стадирование на +1 мес. после ТКМ. Сохраняется МОБ-негативная ремиссия заболевания. Миелограмма (18.03.2021) бласты 2,4%, ИФТ-МОБ при ОМЛ не обнаружено. Химеризм полный донорский. WT 1 (к.м) — 5,1 копии.

Заключение. Комплексный подход к терапии, проведение алло-ТГСК от гаплоидентичного сиблинга позволили достичь и сохранить ПР у пациентки с прогностически неблагоприятным вариантом ОМЛ.

Аль-Ради Л. С.[1], Пластинина Л. В.[1], Моисеева Т. Н.[1], Костина И. Э.[1], Барях Е. А.[2], Желнова Е. И.[2], Туполева Т. А.[1]

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ГБК №52 ДЗ города Москвы

Введение. У пациентов с онкогематологическими заболеваниями новая коронавирусная инфекция может характеризоваться более тяжелым течением. Инфекционные осложнения являются одной из наиболее частых жизнеугрожающих проблем при волосатоклеточном лейкозе (ВКЛ).

Цель работы. Проанализировать тяжесть течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с ВКЛ.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 99 пациентов с ВКЛ, наблюдающихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России и заболевших COVID-19 в период с мая 2020 года по октябрь 2021 года. Диагноз ВКЛ устанавливался в соответствии с рекомендациями ВОЗ 2017. Диагноз COVID-19 подтверждался наличием РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР и/или выявлением после перенесенной инфекции антител IgM и/или IgG к SARS-CoV-2 в крови методом ИФА и/или характерной КТ-картиной вирусной пневмонии

Результаты и обсуждение. Тяжелая степень поражения легких по КТ диагностирована у 22% пациентов, у 9% пациентов развилась дыхательная недостаточность 3–4 ст. Абсолютная нейтропения (<1,0x10⁹/л) в период диагностики COVID-19 выявлена

у 16% пациентов. Во время выявления COVID-19 ремиссия ВКЛ была у 70% пациентов, у 30% больных COVID-19 был диагностирован в развернутой фазе ВКЛ (22% дебют; 8% рецидив). COVID-19 диагностирован в развернутой фазе ВКЛ до начала специфического лечения у 18% пациентов, у 12% — в период проведения специфического лечения интерфероном-альфа, вемурафенибом. Тяжелое поражение легких (КТ 3–4) чаще (55,5%) наблюдалось у больных без специфического лечения в развернутой фазе ВКЛ (против 17% у пациентов, получавших специфическое лечение; и 17% у пациентов в ремиссии ВКЛ). Стационарное лечение COVID-19 проведено 49% пациентов: из них в кислородной поддержке нуждались 67% пациентов; ИВЛ и терапия вазопрессорами проводились 6 пациентам (без эффекта). Летальность в общей группе составила 6%; летальность в ремиссии ВКЛ — 3%. Терапию ритуксимабом в сроки от 9 дней до 109 мес. (медиана 19 мес.) до заболевания COVID-19 получили 36% пациентов. Разницы по тяжести течения COVID-19 в зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе терапии ритуксимабом не было. Однако пациенты, получавшие терапию моноклональными анти-CD20 антителами < 12 мес. до развития COVID-19, в 42% случаев оказались серонегативны по сравнению с 6% пациентов, которые получали терапию анти-CD20 антителами в срок > 12 мес. до заболевания COVID-19.

Заключение. Более тяжелое течение COVID-19 отмечено у пациентов с развернутой фазой ВКЛ, которым не проводилось специфического лечения, по сравнению с пациентами, получавшими специфическое лечение, а также пациентами в ремиссии ВКЛ. Тяжесть течения COVID-19 в нашей группе пациентов не зависела от наличия/отсутствия терапии ритуксимабом в анамнезе, однако при давности применения моноклональных анти-CD20 антител < 12 мес. до развития COVID-19 в 7 раз чаще встречались случаи негативных результатов на антитела IgG против SARS-CoV-2. Летальность больных ВКЛ при развитии COVID-19 составила 6%.

Таблица. Характеристика течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с волосатоклеточным лейкозом (ВКЛ) (n=99)

Признак	Развернутая фаза ВКЛ		Ремиссия ВКЛ n (%)
	до начала терапии ВКЛ, n (%)	в период терапии ВКЛ, n (%)	
Количество пациентов	18 (18%)	12 (12%)	69 (70%)
Тяжелое поражение легких (КТ 3–4)	10 (55,5%)	2 (17%)	2 (17%)
Дыхательная недостаточность 3–4 степени	5 (28%)	2 (17%)	2 (3%)
Абсолютная нейтропения (нейтрофилы <1,0x10⁹/л)	10 (55,5%)	5 (42%)	1 (1,5%)
Летальные исходы	2 (11%)	2 (17%)	2 (3%)



Рис. 1

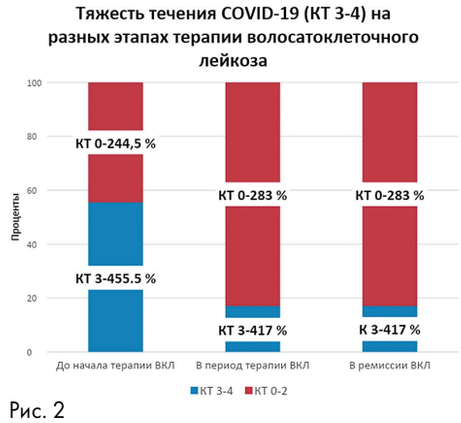


Рис. 2

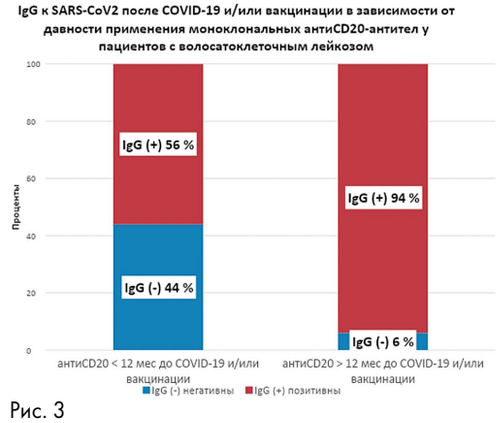


Рис. 3

Аль-Ради Л. С., Моисеева Т. Н., Смирнова С. Ю., Пискунова И. С., Горячева С. Р., Якутик И. А., Киреева А. А., Костина И. Э., Двирнык В. Н.

АТИПИЧНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ ПОРАЖЕНИЯ ПРИ ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНОМ ЛЕЙКОЗЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Типичными локализациями специфического поражения при волосатоклеточном лейкозе (ВКЛ) являются костный мозг и селезенка. При наличии других, нетипичных областей поражения возникают трудности в установлении диагноза ВКЛ и определении тактики лечения

Цель работы. Оценить частоту и особенности лечения ВКЛ с наличием очагов атипичной локализации поражения.

Материалы и методы. Диагноз ВКЛ был установлен в соответствии со стандартными диагностическими критериями, включающими морфологическое исследование костного мозга, иммунофенотипирование лимфоцитов крови / костного мозга и субстрата из очага поражения методом многоцветной проточной цитометрии, молекулярное исследование мутации BRAFV600E методом полимеразной цепной реакции. Дополнительные очаги поражения визуализировали при исследовании с применением ультразвуковой визуализации, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, ПЭТ/КТ.

Результаты и обсуждение. У 8 (1%) пациентов из 758 пациентов с ВКЛ, наблюдающихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» с 1991 г. по настоящее время, были выявлены атипичные очаги специфического поражения (могло быть > 1 атипичного очага у пациента). Из этих 8 пациентов было 5 женщин и 3 мужчин (м:ж=1:1,6) с медианой возраста на момент установления диагноза ВКЛ 36 лет (диапазон 32–45). У 3 пациентов атипичная локализация ВКЛ была выявлена при первичной диагностике, у 5 пациентов — в рецидиве на фоне длительно существующего ВКЛ с медианой длительности заболевания 28 лет (диапазон 19–29). Основными зонами атипичного поражения ВКЛ являлись массивное забрюшинное поражение клетчатки и лимфоузлов (4 пациента), массивное поражение абдоминальных лимфоузлов (2 пациента), специфический плеврит (2 пациента), кости с мягкотканным экстраоссальным компонентом (2 пациента). У 7 пациентов атипичные очаги вовлечения выявлялись дополнительно к типичному для ВКЛ поражению костного мозга и селезенки; у 1 пациентки атипичный очаг в кости с мягкотканным экстраоссальным компонентом был единственным проявлением ВКЛ. Монотерапия кладрибином (после предфазы интерфероном-α) у 3 пациентов привела к короткой ремиссии ВКЛ (длительность ремиссии 2–3 года), с последующим ранним рецидивом. Комбинированная терапия кладрибин + ритуксимаб (после предфазы интерферон-α или вемурафениб) у 8 пациентов (в том числе у 3 после раннего рецидива) привела к ремиссии заболевания у всех пациентов с медианой длительности ремиссии 5 лет (диапазон 0,5–12 лет). Рецидив после терапии кладрибин + ритуксимаб развился у 2 пациентов через 5 лет ремиссии, купирован повторным назначением комбинации кладрибин + обинутузумаб / кладрибин + ритуксимаб.

Заключение. Атипичная локализация поражения встречается, по нашему опыту, примерно в 1% случаев ВКЛ, преимущественно вовлекает забрюшинную область, плевру, кости и в крайне редких случаях (0,1%) может быть единственным проявлением ВКЛ. Для уточнения диагноза необходимо исследование субстрата из зоны поражения. Для достижения длительной ремиссии рекомендуется проведение комбинированного лечения кладрибин + анти-CD20.

Амосов М. С., Липатов И. С., Тезиков Ю. В., Калинкина О. Б.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У БЕРЕМЕННЫХ С АДЕНОМИОЗОМ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. Современные достижения фармакологии, хирургии и репродуктологии определили увеличение частоты деторождения при эндометриозе различной локализации. Течение беременности при эндометриозе тела матки (аденомиозе (А)) на фоне провоспалительного, протромботического статусов, аномального функционирования иммунной системы, накопления дефицита железа (ДЖ) вследствие многолетней гиперполименореи сопряжено с усугублением данных системных нарушений и чревато неблагоприятными гестационными и перинатальными исходами. Для выработки адекватной врачебной тактики ведения беременных с А необходимо знать клинико-лабораторную характеристику ДЖ.

Цель работы. Оценить частоту и выраженность железодефицитных состояний у беременных с аденомиозом.

Материалы и методы. Проведено проспективное сравнительное исследование 100 беременных с А, отказавшихся от медикаментозной коррекции при выявлении ДЖ (I группа), и 100 здоровых до беременности женщин без ДЖ (II группа). Обследование в сроки 11–14, 18–21, 32–34 недель включало определение в венозной крови Hb, MCH, MCV, RDW, сывороточных железа (СЖ), ферритина (СФ), трансферрина (ТФ), насыщения трансферрина железом (НТФ). Статистическая обработка осуществлялась при помощи программы IBM SPSS Statistics 25 PS, лицензия № 5725-A54. Для всех показателей вычислялись средняя арифметическая величина (M) и стандартное отклонение (SD).

Результаты и обсуждение. В ранние сроки гестации (11–14 нед) у женщин I и II групп частота ДЖ составила 40% (латентного ДЖ (ЛДЖ) — 30%; железодефицитной анемии (ЖДА) легкой степени — 10%) и 0% — соответственно (χ^2=47,53, p<0,001). В третьем триместре гестации ДЖ соответственно I и II группам выявлен у 87% беременных (ЛДЖ — у 34%; ЖДА — у 53%, из них легкой степени — у 49%, средней степени — у 4%) и 38% беременных (ЛДЖ — у 21%; ЖДА легкой степени — у 17%) — χ^2=49,15, p<0,001. Результаты лабораторного обследования беременных I группы с ДЖ в 11–14 нед и 32–34 нед соответственно составили: Hb 115 (7) и 102 (10) г/л, MCH 31 (4) и 22 (5) пкг, MCV 87 (8) и 71 (12) фл, RDW 12,8 (3,7) и 18,3 (4,5)%, СЖ 10,7 (3,6) и 6,4 (4,2) мкмоль/л, СФ 13,1 (3,9) и 9,3 (6,7) нг/мл, ТФ 85 (7) и 96 (17) мкмоль/л, НТФ 17 (5) и 14 (7)%. Данные лабораторного обследования исходно здоровых беременных женщин II группы в 11–14 нед гестации соответствовали «норме беременности». Результаты обследования беременных с ДЖ II группы в 32–34 нед. статистически не различались с данными беременных с ДЖ I группы аналогичного срока гестации.

Заключение. Беременность — фактор формирования и прогрессирования ДЖ. Полученные данные сравнительного обследования в динамике гестации свидетельствуют об увеличении у женщин с А частоты ДЖ в 2,3 раза, ЖДА — в 3 раза по сравнению со здоровыми до беременности женщинами. Почти каждая 2-я женщина с А вступает в беременность с ДЖ, нарастающим к концу гестации и диагностируемом в третьем триместре у 9 из 10 беременных. Беременных с А следует относить к группе высокого риска анемического синдрома, требующего направленной коррекции, начиная с догравидарного этапа.

Андреева Я. С.[1], Ватагина Е. А.[1], Богатырева О. В.[1], Савина Т. С.[1], Трифонова Т. А.[1], Бинеева Э. Н.[1], Бадокина Г. И.[1], Кулькова Д. М.[1], Курбанова Н. Т.[1], Белякова В. В.[1], Домбровский Е. А.[2], Момотюк К. С.[1], Майорова О. А.[1]

КАЧЕСТВЕННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДОНОРОВ АНТИКОВИДНОЙ ПЛАЗМЫ ГБУЗ «ЦЕНТР КРОВИ ИМ. О.К. ГАВРИЛОВА ДЗМ» (ЦК)

[1]ГБУЗ «Центр крови имени О.К. Гаврилова ДЗМ», [2]АНО «Центр аналитического развития социального сектора» Департамент развития первичного медицинского звена

Введение. Отсутствие этиотропного лечения COVID-19 с доказательной эффективностью делает применение плазмы, полученной от выздоровевших пациентов, перспективным методом терапии. Заготовка плазмы реконвалесцентов COVID-19 Службой крови Департамента здравоохранения города Москвы начата в апреле 2020 года.

Цель работы. Оценить качественные характеристики доноров антиковидной плазмы ЦК, а также сравнить распределение по полу и возрасту с показателями всей донорской популяции ЦК за 2020 год.

Материалы и методы. Анализировали распределение доноров по полу, возрасту, группам крови, частоте выполненных донаций, с учетом распределения показателей вирус-нейтрализующей активности (ВНА), содержания иммуноглобулинов G и M в донорской популяции реконвалесцентов. Тестирование образцов плазмы на титр ВНА проводилось в ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России. Качественный анализ анти-COVID-19 IgG и IgM осуществлялся в ЦКДЛ ЦК на тест системах DIALAB и BIOZEK, а количественный — на Mindray. Статистическая обработка выполнена в SigmaPlot 14.0. Применялся метод описательной статистики.

Результаты и обсуждение. За период с апреля 2020 по сентябрь 2021 года в ЦК было проведено 15 224 процедуры плазмафереза от 9946 доноров-реконвалесцентов COVID-19, из них мужчинами выполнено 64%, а женщинами — 36%. Было заготовлено 9063,5 литра плазмы. Распределение по группам крови всех донаций было следующее: 0(I) 32,4%, A(II) 36,9%, B(III) 21,1%, AB(IV) 9,6%, что не имеет достоверных отличий от аналогичного распределения всех видов кроводач, выполненных донорской популяцией ЦК за 2020 год. Средний возраст доноров составил 35,7 (9,1) года, а медиана — 35,0 года (интерквартильная широта — от 29 до 43 лет), что несколько выше, чем средний возраст донорского контингента за 2020 год (30,9 года). Распределение по возрастным группам всех доноров-реконвалесцентов: 18–24 года — 12,7%, 26–34 года — 33,9%, 35–44 года — 33,7%, 45 лет и более — 19,7%. По титру ВНА: <1:20 — 1,5%, 1:20 — 2,6%, <1:40 — 32,5%, 1:40 — 29,5%, 1:80 — 17%, 1:160 — 9,7%, 1:320 — 3,4%, ≥ 1:320 — 3,8%. Средняя концентрация IgG 209,8 МЕ/мл (212,4), с медианой 153,2 МЕ/мл (от 101,4 до 250,7 МЕ/мл), IgM — 1,3 МЕ/мл (1,9), с медианой 0,8 МЕ/мл (от 0,4 до 1,5 МЕ/мл). Среди доноров-мужчин среднее содержание IgG составило 213,8 МЕ/мл (216,1), с медианой 156,6 МЕ/мл (от 104,0 до 254,8 МЕ/мл), что несколько выше, чем у доноров-женщин: 196,2 МЕ/мл (191,8), с медианой 145,3 МЕ/мл (от 94,9 до 235,5 МЕ/мл). По частоте выполнения процедур все доноры антиковидной плазмы распределились на следующие группы: 1 — 46,5%, 2 — 14%, 3 — 13%, 4 — 8%, 5 и более плазмаферезов — 18,5%.

Заключение. Распределение по группам крови среди доноров антиковидной плазмы имеет незначительные отличия от аналогичных показателей всех доноров ЦК за 2020 год. Высокие титры ВНА (1:160 и более) выявлены у 16,9%, средние (1:80) — у 17%. Низкие титры ВНА (от 1:20 до 1:40) подтверждены у 66,1% доноров, что, вероятно, связано с бессимптомно перенесенным COVID-19. Большинство доноров (46,5%) сдавали плазму однократно, что обусловлено низкими уровнями ВНА.

Анисимова А. В.

ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ТРАНСФУЗИОННО-ЗАВИСИМЫХ ДЕТЕЙ НА ФОНЕ СОВРЕМЕННОЙ ХЕЛАТОРНОЙ ТЕРАПИИ

Кафедра госпитальной педиатрии ФБГОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

Введение. Несмотря на применение современной хелаторной терапии в педиатрии, среди детей, получающих регулярные гемотрансфузии, по-прежнему остаётся актуальной проблема нарушений роста.

Цель работы. Анализ клинико-лабораторных показателей детей с трансфузионно-зависимыми заболеваниями и оценка физического развития в зависимости от проводимой хелаторной терапии (ХТ).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезней 23 трансфузионно-зависимых детей (мальчики — 39%), проходивших лечение в отделении онкогематологии ГБУЗ «СОДКБ им. Н.Н. Ивановой» в период 2017–2021 гг. Из них 10 человек страдали наследственной гемолитической анемией (ГА), 13 — апластической анемией (АА) (врожденная — 9). Средний объем заместительной гемотрансфузии — 310; 40 мл за 1 госпитализацию. Возраст детей варьируется от 2–17 лет, средний возраст 9,5 года. Средняя продолжительность заболевания в группе ГА составила 5 лет 3 мес., АА — 4 года 4 мес. Средний уровень Hb в группе ГА составляет 75,5; 11,0 г/л, в группе АА — 80,0; 17,5 г/л. У абсолютного большинства детей с АА отмечается тромбоцитопения (61,5%). Средний уровень сывороточного ферритина (СФ) в группе ГА — 1413,4; 1825,1 мкг/л, в группе АА — 1059,8; 519,0 мкг/л, при этом уровень СФ, соответствующий перегрузке железом, выявлен у 40% (из них у 3 детей — крайне высокий уровень СФ >2500 мкг/л) и 23,1% детей соответственно. ХТ получали 34,8% детей.

Результаты и обсуждение. Антропометрические показатели оценивались центильным методом в соответствии с критериями ВОЗ, соответствующими норме считались показатели в пределах 1SD. В группе ГА нормальные показатели роста были у 60%. Рост ниже среднего выявлен у 30%, а у 20% обнаружена низкорослость. ИМТ в группе соответствовал норме у 60%, у двух детей (20%) — снижение массы тела и еще у 2 — тяжелый дефицит. В группе с АА росто-весовые показатели соответствовали норме у 38,5% детей. ИМТ был ниже нормы у 1/3 детей, у 15,4% наблюдался тяжелый дефицит массы тела и еще у 15,4% — ожирение. Низкорослость выявлена у 23% детей. При изучении возможной корреляции росто-весовых показателей с уровнем СФ обнаружено отсутствие четкой взаимосвязи. Для уровня СФ выявлена положительная корреляция только с продолжительностью терапии (rs=0,633, p(2-tailed)=0,027). Дополнительное проявление отставания в ФР в группе ГА является сниженный уровень креатинина (53,8%) — показатель низкой мышечной массы. Также для детей с ГА характерна склонность к гипергликемии — выявлена у 30,1% детей. Во II группе данные закономерности не наблюдались. Несмотря на более высокие показатели СФ в группе ГА, по результатам ЭКГ функциональные нарушения обнаружены только у 20% детей, тогда как в группе АА — у 46,1%. Для детей с ГА менее характерно повышение печёночных трансаминаз: обнаружено только у 1 ребенка с ГА против 4 — с АА.

Заключение. Физическое развитие детей страдает почти в половине случаев, несмотря на проведение хелаторной терапии. Для детей с АА характерны более выраженные нарушения, очевидно, связанные с патогенетической терапией основного заболевания. Выявление биохимических изменений может свидетельствовать о недостаточно агрессивной ХТ и требует внедрения новых диагностических методов (МРТ Т2*), способных выявлять изменения органов-мишеней на ранних стадиях.

Аравина О. Р., Тезиков Ю. В., Липатов И. С.

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ АЛЛЕЛЕЙ HLA КЛАССА I И КЛАССА II, ФАКТОРОВ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

Введение. Актуальность. Хотя точная этиология эндометриоза неясна, несколько линий доказательств подтверждают роль как клеточноопосредованного, так и гуморального иммунитета в его патогенезе (1).

Цель работы. Оценить связь между генотипами HLA и эндометриозом, мы исследовали частоты антигенов или аллелей HLA-A, -B, -C и -DRB1 с развитием эндометриоза.

Материалы и методы. Чтобы оценить связь между генотипами HLA и эндометриозом, мы исследовали частоты антигенов или аллелей HLA-A, -B, -C и -DRB1 у 145 пациенток с лапароскопически подтвержденным диагнозом эндометриоз и 150 здоровых женщин в качестве контроля.

Результаты и обсуждение. Значимая положительная связь с эндометриозом наблюдалась для HLA-B7 (ОШ=2,7, 95% ДИ=1,5–5,1, pu=0,0022, pc=0,0440) и для Cw * 0702 (ОШ=2,1, 95% ДИ=1,2–3,3, pu=0,0026, pc=0,0398). Повышенная частота DRB1 * 0101 наблюдалась у пациентов с эндометриозом по сравнению с контрольными субъектами (ОШ=2,3, 95% ДИ=1,2–4,4, p=0,0143), но не была статистически значимой после поправки на множественные сравнения. Двухлокусный анализ показал, что предрасположенность к эндометриозу была в первую очередь связана с B7 и что повышенная частота Cw * 0702 и DRB1 * 0101 у пациентов отражала неравновесие по сцеплению между B7 и Cw * 0702 и DRB1 * 0101. Большинство антигенов B7 кодируется аллелем B * 0702, который находится в полном неравновесном сцеплении с A24, Cw * 0702 и DRB1 * 0101. Таким образом, наши результаты показали, что гаплотип HLA-A24-B * 0702-Cw * 0702-DRB1 * 0101 был связан с предрасположенностью к эндометриозу.

Заключение. Наши результаты могут дать важный ключ к выяснению патогенеза эндометриоза.

Бадмажапова Д. С., Габеева Н. Г., Смольянинова А. К., Королева Д. А., Татарникова С. А., Гармаш А. С., Беляева А. В., Щецова О. О., Звонков Е. Е.

УСПЕШНЫЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ АККЛ, ALK-НЕГАТИВНОЙ, ПО ПРОГРАММЕ «BV-MNHL-BFM-90» С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ВЫСОКОДОЗНОЙ КОНСОЛИДАЦИЕЙ СЕАМ С АУТО-ТГСК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-негативная (АККЛ, ALK-) — Т-клеточная лимфома, которая характеризуется агрессивным клиническим течением и низкой химиочувствительностью к CHOP-подобным курсам. Применение высокодозной консолидации с ауто-ТГСК в первой ремиссии ассоциировано с достижением 5-летней БПВ до 64%. Исследование ECHELON-2 продемонстрировало статистически и клинически значимое улучшение ВБП до 57% при интеграции брентуксимаб ведотина (BV) в стандартный курс CHOP. Особый интерес представляет интенсификация терапии в виде модифицированной программы NHL-BFM-90 в сочетании с BV. Однако роль высокодозной химиотерапии,

консолидируемой ауто-ТГСК, не исследовалась у пациентов с АККЛ, ALK-.

Цель работы. Оценить эффективность программы BV-mNHL-BFM-90 с последующей высокодозной консолидацией с ауто-ТГСК у пациентов с АККЛ, ALK-.

Материалы и методы. За период с 2016 по 2021 г. в отделении химиотерапии лимфом было пролечено 2 пациента с АККЛ, ALK- по программе BV-mNHL-BFM-90 № 2 с последующей высокодозной консолидацией CEAM с ауто-ТГСК.

Результаты и обсуждение. Пациент № 1, 41 год. В декабре 2016 года в связи с пахово-подвздошной лимфаденопатией справа пациенту была выполнена биопсия пахового лимфоузла. На основании комплексного исследования был установлен диагноз АККЛ, ALK-, II стадия по Ann Arbor, DUSP22-, TP63-. Пациенту была проведена терапия BV-mNHL-BFM-90, после 1-го курса была выполнена мобилизация и сбор СКК. После 2-го курса ПХТ выполнено ПЭТ/КТ-исследование, по данным которого достигнута полная ремиссия заболевания. Далее выполнена высокодозная консолидация по программе CEAM с ауто-ТГСК. В настоящее время срок наблюдения составляет 4,5 года. Пациент № 2, 39 лет. В марте 2021 года у пациента было обнаружено мягкотканное образование в левой подмышечной области и увеличение левого подмышечного лимфоузла. По данным core-биопсии была заподозрена липосаркома, в связи с чем в апреле 2021 года пациенту было выполнено широкое иссечение опухоли мягких тканей левой подмышечной области с лимфодиссекцией первого уровня. По данным гистологического, ИГХ, цитогенетического и молекулярно-генетического исследований был установлен диагноз АККЛ, ALK-негативная, с транслокацией 6p25.3 (DUSP22/IRF4) с поражением мягких тканей левой подмышечной области, подмышечного л/у слева. Обнаружение транслокации 6p25.3 (DUSP22/IRF4) при АККЛ, ALK- является фактором благоприятного прогноза по данным исследования Castellar et al., 2014. Однако, по данным многоцентрового исследования 2019 (Hapgood et al.), транслокация 6p25.3 (DUSP22/IRF4) как прогностический фактор требует дальнейшего изучения. Поэтому пациенту было проведено лечение по программе BV-mNHL-BFM-90, после 1-го курса была выполнена мобилизация и сбор СКК. Далее выполнена высокодозная консолидация по программе CEAM с ауто-ТГСК. В настоящее время срок наблюдения составляет 4 месяца.

Заключение. Интеграция BV в блоковую терапию mNHL-BFM-90 с последующей высокодозной консолидацией CEAM с ауто-ТГСК продемонстрировала высокую эффективность у пациентов с АККЛ, ALK-. Данная терапия является перспективным методом терапии для молодых пациентов АККЛ, ALK-.

Балашова В. А., Семенова Н. Ю., Чубукина Ж. В., Кострома И. И., Сабитова Р. Р., Грицаев С. В.

ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ И ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК АУТОТРАНСПЛАНТАТА БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКОВ ИХ КРИОХРАНЕНИЯ

ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»

Введение. Клеточность аутотрансплантата — принципиальное условие для сроков восстановления кроветворения у больных множественной миеломой (ММ) после выполнения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Принимая количество $CD34^+$ клеток в объеме $2x10^6$/кг веса больного в качестве субоптимальной величины, обеспечивающей быстрое и надежное приживление трансплантата, остается неясным, будет ли этого числа достаточно для проведения последующей трансплантации, если тандемная ауто-ТГСК предполагает длительность интервала в 6 месяцев, а повторная — не ранее 36 месяцев.

Цель работы. Определение сохранности колониеобразующих (КОЕ) и $CD34^+$ клеток в аутотрансплантате больных ММ в зависимости от сроков их криохранения.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ результатов исследования 127 образцов продукта лейкоцитафереза. Заготовленную клеточную взвесь помещали в разовые пластикатные пакеты CryoMacs Freesing bag (Myltenyl Biotec) и смешивали с диметилсульфоксидом до его конечной концентрация 7,5%. Замораживание осуществляли в аппарате программного замораживания Cryo 560–16 Planer RLC. Для оценки влияния длительности периода криохранения на КОЕ числовые значения каждого образца были переведены в проценты: за 100% были взяты первичные значения КОЕ от каждого образца, а значения КОЕ после периода криохранения сравнивались с ними.

Результаты и обсуждение. В зависимости от сроков криохранения были сформированы 3 группы. Группа 1: 83 образца, сроки хранения от 1 до 5,9 месяца. Группа 2: 34 образца, сроки хранения от 6 до 10 месяцев. Группа 3: 10 образцов, сроки хранения более 10 месяцев. Выявлена тенденция к снижению числа колоний по мере увеличения длительности периода криохранения. Так, количество КОЕ-общие снизилось с 66%, зафиксированных после 1–5,9 месяца хранения, до 60% после 6–10 месяцев и до 44% от исходного числа при хранении более 10 месяцев; p=0,131. Уменьшение количества колониеобразующих клеток грануломоноцитопоэза было отчетливым в образцах клеточной взвеси, хранившихся более 10 месяцев, но также не достигало значимых величин: 58, 64 и 37% соответственно; p=0,451. Напротив, снижение числа бурстобразующих клеток эритроцитопоэза (БОЕ-Э) после 10 месяцев криохранения было значимо ниже, чем на более ранних сроках размораживания клеточной взвеси. Так если содержание БОЕ-Э после 1–5,9 и 6–10 месяцев хранения было 65 и 57% от исходного количества соответственно, то после 10 месяцев составляло всего 26%; p=0,01. При анализе сохранности $CD34^+$ клеток также обнаружена тенденция к уменьшению их процентного содержания по мере увеличения сроков криохранения, но различие не достигало значимой величины: 77% при размораживании после 1–5,9 месяца криохранения, 49% после 5–10 месяцев и 39% в случае размораживания клеточной взвеси после 10 месяцев хранения; p=0,465.

Заключение. При планировании у больных ММ первой и последующей, повторной, ауто-ТГСК целесообразно заготавливать аутотрансплантат с большей, нежели субоптимальной, клеточностью из-за возможного снижения числа КОЕ при длительном криохранении клеточной взвеси.

Балашова Е. А., Мазур Л. И., Тезиков Ю. В., Липатов И. С.

ВЛИЯНИЕ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ЖЕЛЕЗОМ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА РИСК РЕАЛИЗАЦИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. Анемия во время беременности считается традиционным фактором риска железодефицитной анемии (ЖДА) у детей на первом году жизни. Тем не менее современные исследования показывают отсутствие прямой зависимости содержания железа в грудном молоке и запасов железа у ребенка от уровня железа у матери.

Цель работы. Выявить возможное влияние обеспеченности железом женщин во время беременности и лактации на риск реализации дефицита железа у детей на первом году жизни.

Материалы и методы. Течение беременности проанализировано ретроспективно, возникновение ЖДА во время беременности, факт и способ ее коррекции установлено по данным

Ф № 113/у-20. Общий анализ крови и оценка запаса железа (уровень сывороточного ферритина (СФ) и С-реактивного белка) определены у матерей через 6 мес. после родов, у детей — в возрасте 6 и 12 мес. ЖДА диагностировалась при уровне Hb <110 г/л у детей и Hb <120 г/л — у женщин, дефицит железа (ДЖ) определялся при снижении СФ <30 нг/мл у детей и СФ <15 нг/мл при уровне С-реактивного белка <5 мг/л у женщин. Через 6 мес. после родов обследование прошли 306 пар «мать-ребенок», через 12 мес — 234 ребенка. Использовался гематологический анализатор DxH 500. СФ определялся методом ИФА.

Результаты и обсуждение. Частота гестационной ЖДА составила 45,8% (140/306), у всех беременных анемия была легкой степени, во всех случаях проведена терапия препаратами железа. Гестационная анемия ассоциирована с неблагоприятным течением беременности: повышенной частотой угрозы прерывания беременности (ОШ 3,496 (95% ДИ 2,013–6,072)), плацентарной недостаточности (ОШ 1,907 (95% ДИ 1,025–3,548)), оперативным родоразрешением (ОШ 2,729 (95% ДИ 1,651–4,502)), повышенной инфекционной заболеваемостью у беременных (ОШ 1,079 (95% ДИ 1,025–3,548)) и нарушением становления и продолжительности лактации (ОШ 1,990 (95% ДИ 1,209–3,277)). В 6 мес. анемия выявлена у 20,7% (29/140) детей в диаде «мать–ребенок» с гестационной анемией и у 25,3% (42/166) детей в группе без гестационной анемии (p=0,45), ДЖ выявлен у 34,3% (48/140) и 40,4% (67/166) детей соответственно группам (p=0,27). Средний уровень СФ у детей в 6 мес. в группе с гестационной анемией составил 59,5±52 нг/мл, в группе без гестационной анемии — 65,8±64 нг/мл (p=0,23). В возрасте 12 мес. частота ЖДА у детей также не отличалась от частоты ДЖ (p=0,55): уровень СФ в группе с гестационной анемией — 31,6±30 нг/мл, в группе без гестационной анемии — 32,7±28 нг/мл (p=0,88). Через 6 мес. после родов ЖДА диагностирована у 5,9% (18/306) женщин, ДЖ — у 16,9% (52/306); уровень СФ матери не коррелировал с уровнем СФ детей (k=–0,027 при p=0,51).

Заключение. Гестационная анемия после медикаментозной коррекции сохраняет негативное влияние на течение беременности, становление и продолжительность лактации, однако прямо не ассоциирована с реализацией риска ЖДА и ДЖ у детей на первом году жизни.

Бальжанова Я. Б., Соркина О. М., Грачев А. Е., Канаева М. Л., Накастоев И. М., Рыжко В. В., Гаврилина О. А., Соколов А. Н., Костина И. Э., Яцык Г. А., Двирнык В. Н., Ковригина А. М., Грибанова Е. О.

ПОРАЖЕНИЕ КОСТЕЙ ПРИ В-КЛЕТОЧНОМ ОСТРОМ ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Поражение костей является редким симптомом опухолевых заболеваний системы крови у взрослых, за исключением множественной миеломы. У детей с ОЛЛ рентгенологические изменения костно-суставной системы встречаются в 40%, при этом у 93% из них определяется В-клеточный вариант. Случаи поражения костей у взрослых с В-ОЛЛ в литературе представлены очень редко.

Цель работы. Охарактеризовать редкие случаи поражения костей при В-ОЛЛ.

Материалы и методы. Проанализировано и представлено 4 клинических случая пациентов В-ОЛЛ с поражением костей, госпитализированных в НМИЦ гематологии с 2016 по 2020 г.

Результаты и обсуждение. Медиана возраста пациентов составила 47,5 года (47–54 лет). 3 мужчин, 1 женщина. У всех больных заболевание дебютировало с болей в костях различной локализации. Время от первых симптомов до установления диагноза в среднем составило 5 мес. (2–7 мес.). Анемия была от 88–115 г/л; глубокая тромбоцитопения была у 1 пациента (6×10^9/л); число лейкоцитов было нормальным или сниженным ($(1,8–6,5)\times10^9$/л). У всех пациентов концентрация общего Ca^{2+} была в пределах нормы (2,23–2,6 ммоль/л). Содержание ЛДГ (495–1437 Е/л) и ЩФ (121–303 Е/л) было повышено у 3 пациентов. Бластемия составляла 1 и 10% у 2 больных, у 2 — отсутствовала. В миелограмме бластные клетки в 1 случае составили 6%, в остальных — от 30 до 86,4%. Все В-ОЛЛ были Ph-негативными. В 1 случае обнаружена t(6;11), в 1 — по 2 дополнительных сигнала от локусов генов ABL/9q34 и BCR/22q12 в 10% ядер. Гепатоспленомегалия была у 3 пациентов. Поражение костей оценивали методами ПЭТ/КТ, КТ и МРТ. Диффузное разрежение структуры всех костей с очагами остеодеструкции, заполненными мягкотканным содержимым, отмечали у всех больных. Множественные очаги остеосклероза были выявлены у 2 пациентов и у 2 — компрессионные переломы тел позвонков (Th6, Th8, Th11 и Th7, Th9). При МРТ были выявлены признаки инфильтрации костного мозга различной степени, медуллярные инфаркты. Одному пациенту проведена терапия по протоколу ОЛЛ-2009, 3 — ОЛЛ-2016. В 3 случаях была достигнута МОБ-негативная ремиссия, подтвержденная результатами ПЭТ/КТ и МРТ. Одна пациентка отказалась от лечения на этапе индукции, жива. У 3 был диагностирован рецидив через 36, 32 и 9 мес. соответственно. Одному пациенту проведена терапия с включением бортезомиба и алло-ТГСК с эффектом. Второму в связи с изолированным экстрамедуллярным рецидивом (очаг в области Th7–Th9, $CD20^+$ и $BCL\text{-}2^+$) проведено 2 курса по схеме R-DHAP с венетоклаксом и лучевая терапия (40 Гр) с эффектом. Третьему пациенту проведена терапия блинатумомабом и бортезомибом, эффекта нет.

Заключение. Представлено четыре случая В-ОЛЛ, Ph-негативных, протекающих с распространенным поражением костей. У большей части пациентов время диагностического поиска составило около полугода ввиду нетипичной клинической картины, что могло отразиться на результатах лечения (у 3 из 4 диагностирован рецидив). Представленные случаи характеризуются отсутствием лейкоцитоза и высокой бластемии при распространенном опухолевом поражении костей. Оценка состояния костей имела ключевое значение при определении объёма опухолевого поражения ОЛЛ и мониторинге ответа на лечение.



Рис. 1. Множественные очаги остеодеструкции в ребрах, компрессионные переломы тел Th7, Th9 у пациентки с В-ОЛЛ.



Рис. 2. Очаги остеодеструкции в крестце, в тазовых и бедренных костях с нарушением коркового слоя

Бартель Е. А., Костина И. Э., Соловьев М. В., Фирсова М. В., Грибанова Е. О., Грачев А. Е., Мамонов В. Е., Менделеева Л. П.

ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ КОСТНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ММ, ОСЛОЖНЕННОЙ ВНУТРИКОСТНОЙ ПЛАЗМОЦИТОМОЙ ПОЗВОНОЧНИКА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Внутрикостные плазмоцитомы при множественной миеломе (ММ), локализующиеся в позвоночнике, могут приводить к таким костным осложнениям, как патологический перелом тел позвонков и дугоотростчатого аппарата с прогрессирующей кифотической деформацией позвоночника, компрессией структур спинномозгового канала костным отломком, развитием болевого синдрома и глубокого неврологического дефицита. Это приводит к частым госпитализациям и значительному снижению качества жизни пациентов.

Цель работы. Проанализировать локализацию внутрикостных плазмоцитом позвоночника у пациентов с первичной ММ с оценкой риска развития костных осложнений.

Материалы и методы. В исследование включены 34 пациента с первичной ММ, осложненной внутрикостной плазмоцитомой позвонка. Всем пациентам выполнялась низкодозовая КТ всего скелета. Пациенты распределены на 4 типа с учетом локализации внутрикостных плазмоцитом по колоннам согласно анатомическому строению позвонка.

I. передняя колонна;
II. средняя колонна;
III. задняя колонна;
IV. тотальное разрушение позвонка.

У этих пациентов оценивалось наличие костных осложнений:

А. клиновидная деформация позвонка;

Б. патологический перелом со стенозом спинномозгового канала костным фрагментом;

В. кифотическая деформация позвоночника на уровне патологического перелома.

Результаты и обсуждение. У 34 пациентов с ММ суммарно было выявлено 48 внутрикостных плазмоцитом позвоночника, из них в шейном отделе — 8 (16%) в грудном отделе — 26 (54%), в поясничном отделе — 14 (30%).У 9 пациентов (26%) внутрикостная плазмоцитома локализовалась в передней колоне позвонка (I тип), у 12 пациентов (35%) — в средней колонне (II тип), у 5 пациентов (15%) — в задней колонне (III тип), у 8 пациентов (24%) отмечалось тотальное разрушение позвонка (IV тип). У 32 пациентов (94%) отмечалось снижение высоты тела пораженного позвонка, от небольшой клиновидной деформации до тотальной компрессии. У 7 пациентов (77%) с I типа определялась клиновидная деформация, из них у 5 пациентов (55%) отмечалось формирование кифотической деформации на уровне патологического перелома. Группу высокого риска развития костных осложнений составили 25 пациентов (73%) с локализацией внутрикостной плазмоцитомы II–IV типа. В этой группе в 100% случаев определялась клиновидная деформация тела позвонка (А). Патологический перелом тела позвонка со смещением костного отломка в просвет спинномозгового канала (Б) отмечался у 9 пациентов (23%), формирование кифотической деформации на уровне патологического перелома (В) в грудном отделе отмечалось у 7 пациентов (20%). Компрессия структур спинномозгового канала развилась у 15 пациентов, что составило 60% в данной группе и 44% от общего количества пациентов.

Заключение. Установление точной локализации внутрикостной плазмоцитомы позвонка при низкодозовой КТ всего скелета позволяет оценить риск развития костных осложнений у пациентов с первичной ММ. Наиболее часто из костных осложнений отмечались патологические компрессионные переломы тел позвонков с их клиновидной деформацией и нарушением статики в виде патологического кифоза. Риск развития компрессии структур спинномозгового канала у пациентов с II–IV типом локализации внутрикостной плазмоцитомы достигает 60%.

Бахтина В. И.[1–3], Демко И. В.[1,2], Кочеткова К. А.[1], Орлова К. Э.[1,2], Гущин Д. С.[4], Хоржевский В. А.[2,5], Ольховик Т. И.[6]

АНАЛИЗ ДАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С В-КЛЕТОЧНЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ, ПРОХОДИВШИХ ЛЕЧЕНИЕ В ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ СТАЦИОНАРАХ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ

[1]КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, [2]ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, [3]Красноярский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [4]КГБУЗ «Норильская межрайонная больница № 1», [5]КГБУЗ «Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро», [6]КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница №7»

Введение. В-клеточный хронический лимфолейкоз (В-ХЛЛ) является наиболее распространённым лейкозом в мире. Средний возраст заболевших составляет 70 лет. Летальный исход приходится на возраст 79 лет. Целью терапии В-ХЛЛ является не только увеличение выживаемости, но и сохранение качества жизни. Отсутствие предлеченности, назначение эффективной терапии в первой линии позволяет достичь общего ответа более чем в 85% случаев.

Цель работы. Выполнить анализ данных пациентов с В-ХЛЛ, проходивших лечение в гематологических стационарах Красноярского края, и провести сравнение с литературными данными.

Материалы и методы. Нами проведён ретроспективный анализ данных пациентов с В-ХЛЛ, проходивших лечение в гематологических стационарах Красноярского края в период с 2009 по 2018 год, конечный срок наблюдения за данными больными 31 декабря 2019 года. Подробная информация о пациентах была получена из 3 медицинских учреждений, оказывающих стационарную помощь пациентам гематологического профиля на территории Красноярского края.

Результаты и обсуждение. Общее количество пациентов, находившихся на лечении в период с 2009 по 2018 г., составило 569 человек: 360 (63,3±2,02%) мужчины, 209 (36,7±2,02%) женщины. Медиана возраста диагностики заболевания пациентов в общей когорте составила 60 [29; 84] лет, среди женщин — 61 [29; 84] год, среди мужчин — 59 [29; 84] лет. У большинства пациентов — 322 (56,6±2,08%) человека — на момент верификации диагноза была указана стадия В по классификации J. Binet. Основными жалобами на момент поступления стали В-симптомы — 191 (33,6±1,98%) случай. Из 569 пациентов получили терапию по поводу основного заболевания 563 человека. Химиотерапия не была проведена 6 пациентам по причине тяжести состояния. В качестве сопутствующих заболеваний наиболее часто регистрировалась артериальная гипертония — 169 больных (29,7±2,08%). Наиболее частой органной патологией стали заболевания сосудов — 203 пациента (35,7±2,01%). Максимальное количество больных получили только 1 линию терапии — 206 человек (36,2±2,01%), 5 и более линий терапии получили 44 (7,8±1,11%) больных. Наиболее часто в первую линию использовали RFC — 187 (33,2±1,98%) больных, 376 (66,8±1,98%) пациентов получили иные схемы терапии. Общий ответ (ОО) среди пациентов, получивших схему RFC, достигнут у 166 (88,8±2,31%) человек, прогрессия была констатирована у 21 пациента. В когорте пациентов, которые не получили схему, RFC в первую линию ОО достигнут всего у 128 (34±2,31%) пациентов. К моменту завершения наблюдения количество умерших больных составило 314 человек (55,2±2,08%), непосредственно в стационарах погибло 58 человек. Медиана возраста смерти составила 66 лет [46; 88].

Заключение. В исследуемой когорте пациентов возраст на момент верификации диагноза и возраст смерти значительно моложе в сравнении с данными литературы. Сердечно-сосудистые

заболевания являются основной сопутствующей патологией, в том числе и у больных с В-ХЛЛ. Использование малоэффективного лечения в первую линию терапии не позволило добиться максимально возможного эффекта по сравнению с данными литературы.

Белозерская Г. Г.[1], Момот А. П.[2], Неведрова О. Е.[1], Логвинова Ю. С.[1], Бычичко Д. Ю.[1], Кабак В. А.[1], Лемперт А. Р.[1], Миронов М. С.[1], Голубев Е. М.[1], Широкова Т. И.[1], Баранникова Л. В.[3]

ОЦЕНКА ГЕМОСТАТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПОЛИМЕРНЫХ ПОКРЫТИЙ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [3]МГУ им. М.В. Ломоносова

Введение. Для широкой клинической практики важными представляются данные не только по исследованию гемостатической активности (ГА) *in vivo*, но и изучение интегральных методов оценки функционального состояния системы гемостаза в целом: подсчёта количества тромбоцитов в крови, определения концентрации плазменного фибриногена, теста генерации тромбина (ТГТ) и тромбоэластометрии (ТЭМ), которые позволяют понять механизмы образования первичного тромба на раневой поверхности и на контактной поверхности местных гемостатических средств в зависимости от количества активных компонентов.

Цель работы. Поиск новых полимерных соединений и изучение их гемостатической активности *in vivo* и *in vitro*.

Материалы и методы. Исследование ГА *in vivo* выполняли на экспериментальных животных, кроликах породы «Шиншилла». Исследования *in vitro* проводили с использованием ТГТ и ТЭМ, подсчёта количества тромбоцитов в крови, определения концентрации фибриногена в плазме крови.

Результаты и обсуждение. Нами были выбраны природные биологически безопасные полимеры: альгинат натрия (А), хитозан (Х) и впервые использованные в качестве гемостатиков каппа-каррагинан (К) и бактериальная целлюлоза (БЦ), которые служили матрицей для создания новых гемостатических покрытий в форме губки. Доказано, что покрытие на основе 1% А может быть использовано в качестве «донора» для быстрой доставки лечебных препаратов в зону травмы. Усиление гиперкоагуляционных свойств крови после взаимодействия с губкой было более характерным для губок на основе К, А и Х. Добавление в состав покрытий микро- и наночастиц и других соединений железа, меди или титана стимулировало гиперкоагуляционный сдвиг. Фибрин-мономер в составе всех полимерных соединений (кроме БЦ) снижал количество тромбоцитов и концентрацию фибриногена совместно со слабовыраженной активацией коагуляционных реакций. Тромбин в составе покрытий активировал коагуляционные реакции в крови и эффективно снижал количество тромбоцитов и концентрацию фибриногена. Данные, полученные в исследованиях *in vitro*, полностью подтвердили результаты экспериментов *in vivo*.

Заключение. Совместно с НИТПУ (г. Томск) создана и запатентована импортозамещающая технология получения недорогого полимерного покрытия с добавлением микро- и наночастиц оксидов железа, которые синтезируются с помощью электроразрядной плазмы, разрабатываются способы введения микро- и наночастиц для максимально эффективного воздействия на локальный гемостаз и масштабирование технологии. С Алтайским филиалом Центра (г. Барнаул) разработано соединение на основе фибрин-мономера, которое является эффективной гемостатической добавкой в полимерное покрытие на основе А. На основе БЦ, полученной в АлтГТУ (г. Барнаул), разработано монокомпонентное покрытие, обладающее высоким гемостатическим эффектом.

Беляева А. В., Смольянинова А. К., Габеева Н. Г., Королева Д. А., Бадмажапова Д. С., Татарникова С. А., Звонков Е. Е.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ (ФЛ) ПО ПРОТОКОЛУ «ФЛ-2015»

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Несмотря на высокую общую выживаемость ФЛ, у 20% больных наблюдается раннее прогрессирование опухоли в течение первых 24 месяцев (РП24) и в этой группе 5-летняя общая выживаемость (ОВ) не превышает 50%. Риск возникновения РП24 выше у больных ФЛ с такими факторами неблагоприятного прогноза (ФНП), как III–IV стадия, повышенная концентрация ЛДГ, лейкемизация, В-симптомы, bulky, поражение костного мозга. Биологические причины РП24 до сих пор не известны, оптимальная программа лечения не разработана, а оценка риска осуществляется только a posteriori. Эффективность первичной интенсификации терапии, в т.ч. влияние на РП24, у пациентов ФЛ пока подтверждается только единичными сообщениями (Metzner B., 2021). Для самостоятельной оценки этого подхода нами была разработан новый протокол терапии ФЛ («ФЛ-2015»), который включает высокодозную ПХТ с ауто-ТГСК в первой линии терапии (4 R-CHOP, 2 R-DHAP, BeEAM (бендамустин, этопозид, цитарабин, мелфалан) + ауто-ТГСК).

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность ПХТ по протоколу «ФЛ-2015» у первичных больных ФЛ с ФНП.

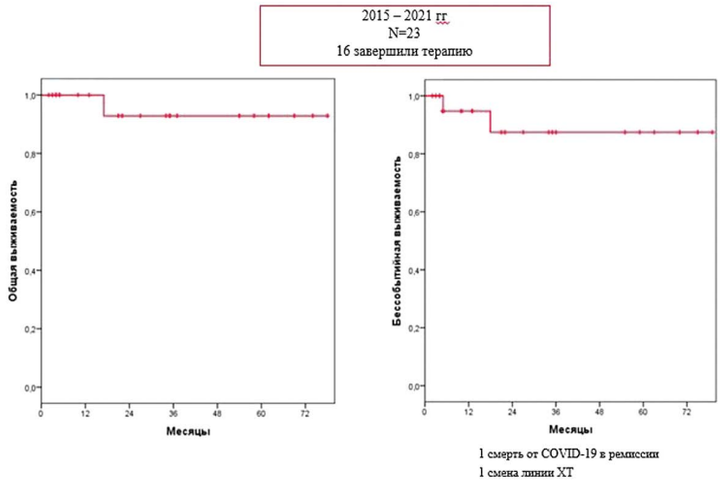
Материалы и методы. Включались первичные больные с подтвержденной t(14;18) + ФЛ II–IV ст., которым проводилась ПХТ по протоколу «ФЛ-2015». Медиана возраста 23 включенных пациентов 42 года, в т.ч. 3 больных старше 60 лет, 11 ж/12 м. У 21 (93%) был промежуточный/высокий риск по FLIPI. У большинства больных выявлялось поражение костного мозга и большие (> 6 см) размеры опухоли (табл.). У 9 (39%) и 6 (26%) пациентов было экстранодальное поражение и лейкемизация. Первичными конечными точками были общий ответ (ОО), полная/частичная ремиссия (ПР/ЧР), 3-летняя общая и беспрогрессивная выживаемость (ОВ, БПВ). Оценка минимальной резидуальной болезни (МРД) в крови и костном мозге проводилась методом IGH-PCR.

Таблица. Характеристика пациентов

возраст	30-66 (медиана 42 года)
пол	11 женщин, 12 мужчин
стадия Ann Arbor	IV - 22 пациента III – 1 пациент
ЛДГ	N – 12 пациентов, ↑N – 11 пациентов
В-симптомы	11 пациентов
Bulky disease	18 пациентов
FLIPI	1-2 пациента, 2-7 пациента, 3-12 пациентов, 4-2 пациент
FLIPI 2	1-2 пациента, 2-10 пациента, 3-8 пациентов, 4-3 пациента
Поражение лимфоузлов	23 пациента
Поражение костного мозга	20 пациентов
Лейкемизация	6 пациентов
Экстанодальная локализация	Желудок, толстая кишка – 1 пациент, Тощая кишка – 1 пациент, Печень – 4 пациента, Слюнные железы – 2 пациента, Щитовидная железа – 1 пациент, Миндалины – 1 пациент, Плеврит – 3 пациента, Кости – 1 пациент Мышцы – 1 пациент
Моноклональная секреция	1 пациент

Результаты и обсуждение. На момент анализа лечение закончено у 16 из 23 больных. После индукции (4 R-CHOP) МРД- ПР были у 10 (63%) больных, а после завершения протокола — у 15 (94%) пациентов. Трехлетняя ОВ и БСВ составили 95,6% и 91,3% (рис.). Случаев РП24 не было. Переносимость терапии была удовлетворительной. Наиболее частыми осложнениями были инфекции (I–II град.) и гематологическая токсичность (III–IV град.). Один пациент 66 лет умер от COVID-19 через 12 мес. после окончания терапии.

Заключение. Первичная интенсификация терапии у больных ФЛ позволяет предотвратить РП24 и раннюю смертность от опухоли. Ни один из известных прогностических факторов не оказал значимого влияния на эффективность данной терапии. Протокол «ФЛ-2015» отличается приемлемой токсичностью, в том числе и у пациентов старше 60 лет. На основании полученных данных делать заключение об излечимости ФЛ пока преждевременно, однако достижение длительной БСВ улучшает качество жизни больных ФЛ, а также целесообразно с финансовой и экономической точки зрения.



Беляева Е. В.[1], Шапошникова Е. В.[2], Лапшина Л. В.[1]

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПАЦИЕНТКИ С ПЕРЕНЕСЕННЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ НА ФОНЕ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА

[1]КГБУЗ «Красноярский межрайонный родильный дом №4», [2]Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

Введение. Особую группу среди беременных с экстрагенитальными заболеваниями составляют пациентки с цереброваскулярной патологией. Частота инсультов у женщин в возрасте 20–24 года составляет 2, а у пациенток старше 35 лет увеличивается до 30 случаев на 100 000 населения. Инсульт, диагностированный во время гестации, — достаточно редкое явление, отмечено повышение риска развития ишемических поражений головного мозга в третьем триместре и в первые четыре недели после родов.

Цель работы. Представить клинический случай наблюдения за течением беременности у пациентки с перенесенным ишемическим инсультом в бассейне левой СМА.

Материалы и методы. Под наблюдением невролога, акушера-гинеколога находилась пациентка К., 34 лет.

Результаты и обсуждение. Встала на учет в женскую консультацию в сроке 7–8 недель. В анамнезе 5 лет назад — срочные оперативные роды по поводу тяжелой преэклампсии. Послеродовой период — без осложнений. Спустя 2 года перенесла ишемический инсульт в бассейне левой СМА с легким правосторонним гемипарезом, дизартрией. Пациентка обследована в соответствии с порядком оказания медицинской помощи с учетом беременности высокой группы риска. Учитывая анамнез, предложено обследование на врожденные и приобретенные тромбофилии. Полученные результаты (при сроке 10 недель) выявили наличие приобретенной тромбофилии высокого риска — антитела к в2-гликопротеину (65,8 МЕ/мл) и волчаночный антикоагулянт. Концентрация антитромбина — 93%, протеин С — 122%, протеин S 65%. Врожденная тромбофилия по FII и FV не выявлена. Учитывая перенесенный ишемический инсульт и наличие тяжелой преэклампсии в анамнезе, несмотря на однократно подтвержденный лабораторный критерий АФС, пациентка велась как беременная с АФС. С ранних сроков предложена тромбопрофилактика низкомолекулярными гепаринами в профилактической дозе и низкие дозы ацетилсалициловой кислоты. Течение настоящей беременности осложнилось наличием плацентарной недостаточности — диагностированным многоводием в 22 недели и гемодинамическими нарушениями 1А в 28 недель. В 30 недель присоединилась умеренная преэклампсия. Со стороны нервной системы состояние пациентки оставалось стабильным, дополнительное медикаментозное лечение не требовалось. При доношенном сроке беременности пациентка родоразрешена в плановом порядке путем операции кесарева сечения в условиях многопрофильного стационара. Родилась девочка массой 3020 г, рост 49 см. Родоразрешение и послеродовой период протекали без осложнений. Низкомолекулярные гепарины были назначены до 6 недель послеродового периода.

Заключение. Особенность данного клинического случая состоит в том, что дебют заболевания в виде тромботического инсульта произошел вне беременности, однако предшествующая инсульту беременность и роды протекали на фоне тяжелой преэклампсии. Вторая беременность наступила без обследования и предгравидарной подготовки, что повышало риск развития повторного острого нарушения мозгового кровообращения с неблагоприятным исходом. Комплексный подход, оптимальный объем обследования и динамическое наблюдение позволило пролонгировать беременность до доношенного срока и получить благоприятный исход беременности.

Бибеков Ж. Ж.[1], Абдрахманова С. А.[1], Жибурт Е. Б.[2]

ОСОБЕННОСТИ ЗАГОТОВКИ АНТИКОВИДНОЙ ПЛАЗМЫ В НУР-СУЛТАНЕ

[1]Научно-производственный центр трансфузиологии Минздрава Казахстана, [2]Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова

Введение. В связи с отсутствием средств специфической противовирусной терапии для лечения новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, в мире сохраняется интерес к применению плазмы доноров-реконвалесцентов. Считается целесообразным проводить инактивацию патогенов в плазме реконвалесцентов, при этом влияние инактивации патогенов на уровень защитных антител изучено недостаточно.

Цель работы. Выявить динамику содержания антиковидных антител у доноров-реконвалесцентов, а также влияние инактивации патогенов на уровень защитных антител.

Материалы и методы. Изучили характеристики доноров-реконвалесцентов: пол, возраст, динамику содержания антител при первой и второй донациях, а также до и после проведения процедуры инактивации патогенов (Церус, США). Скрининг антител проводили с помощью иммунохемилюминисцентного анализа антитела класса IgG к нуклеокапсидному белку нового коронавируса (SARS-CoV-2-IgG, Эбботт, США). Результат иммунохимических исследований учитывали как коффициент позитивности (КП) — отношение величины сигнала образца к критерию позитивности. Результаты исследования оценили с использованием

описательной статистики и корреляционного анализа при уровне значимости 0,05.

Результаты и обсуждение. В 2020–2021 гг. дважды сдали плазму 52 донора-реконвалесцента в возрасте от 27 до 64 лет. Перерыв между донациями составил от 80 до 204 дней.

Коэффициент позитивности (КП):

— при первой донации — 5,83±0,46,

— при второй донации — 2,22±0,44.

При второй донации у 2 доноров КП увеличился на 4–6%, у остальных — сократился на 20–96%. При этом у 14 человек результат повторного скрининга антител — отрицательный. Возраст донора прямо коррелирует с КП при повторной донации (r=0,383, p=0,013). Снижение КП прямо коррелирует с количеством дней между донациями (r=0,515, p<0,001). У 20 доноров исследовали уровень антиковидных антител в плазме крови, в гемоконтейнере с плазмой и в патогенредуцированной плазме. КП составил 5,23±0,79, 4,93±0,92 и 4,45±0,83 соответственно. При этом не выявлено изменения КП как при приготовлении плазмы (p=0,614), так и при инактивации патогенов (p=0,42), а также между исходным уровнем антиковидных антител в крови донора и уровнем в патогенредуцированной антиковидной плазме (p=0,163).

Заключение. Установлено, что в течение полугодового наблюдения по результатам ИХЛА уровень антиковидных антител у доноров-реконвалесцентов снизился на 60%. Возраст донора прямо коррелирует с КП при повторной донации (r=0,383, p=0,013). Снижение КП прямо коррелирует с количеством дней между донациями (r=0,515, p<0,001). Инактивация патогенов амотосаленом и УФА не влияет на уровень антиковидных антител в плазме доноров-реконвалесцентов.

Бидерман Б. В., Северина Н. А., Королева Д. А., Габеева Н. Г., Беляева А. В., Татарникова С. А., Бабаева Ф. Э., Нестерова Е. С., Мангасарова Я. К., Марголин О. В., Багова М. О., Магомедова А. У., Кравченко С. К., Обухова Т. Н., Звонков Е. Е., Судариков А. Б.

СПЕКТР МУТАЦИЙ В ГЕНЕ TP53 У БОЛЬНЫХ В-КЛЕТОЧНЫМИ ЛИМФОМАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Ген TP53 играет ключевую роль в контроле клеточного цикла, репарации ДНК, запуска апоптоза и других важнейших клеточных процессов. Мутации в гене TP53 обнаруживаются практически при всех типах злокачественных новообразований и в большинстве случаев являются маркером неблагоприятного прогноза. Среди онкогематологических заболеваний нарушения в этом гене наиболее активно исследуются при ХЛЛ, в то время как при лимфомах эта проблема изучена гораздо меньше.

Цель работы. Исследовать частоту, спектр и аллельную нагрузку мутаций в гене TP53 у больных В-клеточными лимфомами.

Материалы и методы. В исследование были включены образцы ДНК 112 пациентов с В-клеточными лимфомами, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в 2020–2021 гг.: 38 пациентов с ДВККЛ (23Ж, 15М, медиана возраста 56 лет), 39 пациентов с МКЛ (16Ж, 23М, медиана возраста 58 лет) и 35 пациентов с ФЛ (21Ж, 14М, медиана возраста 48 лет), из них 14 — с трансформацией в ДВККЛ. Мутации в гене TP53 (4–10-й экзоны) исследовали с помощью NGS согласно Pavlova et al. либо методом секвенирования по Сэнгеру (6 пациентов). Клиническое значение обнаруженных вариантов определяли с помощью базы данных UMD TP53. Исследование на наличие делеции 17p13/TP53 выполняли методом FISH.

Результаты и обсуждение. В группе пациентов с ДВККЛ мутации в гене TP53 были выявлены у 17 (44,7%). При этом было обнаружено 14 миссенс-мутаций (в двух случаях — в «горячих точках» p.R249M и p.R282W), 2 мутации зоны сплайсинга и 1 инсерция. 12 вариантов были определены как (вероятно) патогенные, у 10 из них мутационная нагрузка (VAF) была более 15%. Из 5 мутаций неясного значения 4 имели VAF<10%. У 7 пациентов с мутациями TP53 одновременно выявлялась del17p (из 11 обследованных). В группе МКЛ мутации были обнаружены у 15 пациентов (38,5%). 14 из них — миссенс-мутации (3 — в одном положении p.R248) и 1 сплайсинг-мутация. 12 вариантов определялись как (вероятно) патогенные и имели VAF>14%. Все три варианта неясного значения были минорными. Нарушения 17-й хромосомы обнаружены у 7 пациентов МКЛ с мутациями TP53 из 11 исследованных. В группе с ФЛ мутации TP53 были выявлены у 9 пациентов (25,7%). Из 7 миссенс-мутаций две были в горячих точках p.R248Q и p.R175H. Также в этой группе наблюдалась 1 сплайсинг-мутация и 1 делеция. Из 8 вариантов, признанных (вероятно) патогенными, только 1 был минорным, как и 1 вариант неясного значения. Только у 1 пациента из 6 обследованных выявлена del17p.

Заключение. Полученные результаты показывают, что частота мутаций в гене TP53 у пациентов с В-клеточными лимфомами в нашей выборке значительно выше, чем по литературным данным. Отчасти этот факт можно объяснить предварительной селекцией пациентов. В группах ДВККЛ и ФЛ в значительной части случаев исследовался материал пациентов в состоянии прогрессии или рецидива. В группе МКЛ большинство пациентов были первичными, однако в НМИЦ гематологии чаще поступают пациенты с развернутыми стадиями заболевания. При этом встречаемость мутаций в «горячих точках» в среднем соответствует ожидаемой. Планируются дальнейшие исследования влияния вида мутаций, их аллельной нагрузки и сочетания с нарушениями 17-й хромосомы на течение лимфом.

Блудова А. Е., Кохно А. В., Фидарова З. Т., Троицкая В. В., Соколов А. Н., Двирнык В. Н., Дрокова Д. Г., Обухова Т. Н., Ковригина А. М., Паровичникова Е. Н.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛИ ИЗ БЛАСТНЫХ ПЛАЗМОЦИТОИДНЫХ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Опухоль из бластных плазмоцитоидных дендритных клеток (ОБПДК) является редким онкогематологическим заболеванием с агрессивным течением, развивающимся из предшественников плазмоцитоидных дендритных клеток. Общая заболеваемость крайне низка и составляет 0,44% от всех онкогематологических новообразований. Медиана возраста — 65–67 лет. Наиболее частым клиническим проявлением является специфическое поражение кожи. Лимфаденопатия, спленомегалия, поражение костного мозга и ЦНС могут присутствовать в дебюте заболевания или возникать при его прогрессировании. Диагноз ОБПДК может быть установлен на основании наличия как минимум 4 из 6 антигенов: CD123, CD4, CD56, TCL-1, CD2AP и CD303, при условии отсутствия маркеров других клеточных линий. Единых подходов в терапии данного заболевания нет, как правило, лечение проводится по программам терапии ОМЛ, ОЛЛ, НХЛ. При достижении первой полной ремиссии целесообразно выполнение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Цель работы. Описание клинико-лабораторных особенностей течения ОБПДК и эффективности проводимой химиотерапии.

Материалы и методы. С марта 2017 года по июль 2021 года в отделении интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» наблюдались 3 пациентов с ОБПДК (2 мужчин, 1 женщина), в возрасте 56–67 лет (Me — 65).

Результаты и обсуждение. Во всех случаях наблюдались генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия. Специфическое поражение кожи выявлялось у 2. В анализе крови у всех пациентов отмечалась анемия — 57–110 г/л (Me — 93 г/л), тромбоцитопения — (82–166)x10^9/л (Me — 123x10^9/л), лейкоцитоз — (15–162)x10^9/л (Me — 24x10^9/л), с бластемией от 42 до 62% в 2 случаях. Повышение уровня лактатдегидрогеназы было до 528–5225 Е/л (Me — 914 Е/л). Бластные клетки в костном мозге составили от 22 до 88% (Me — 77%), при цитохимическом исследовании реакция на миелопероксидазу была отрицательная во всех случаях. При иммунофенотипировании костного мозга бластные клетки были с иммунофенотипом CD4$^+$CD123$^+$HLA-DR$^+$CD303$^+$CD56$^{+/-}$TCL-1$^{+/-}$. Аномалии кариотипа были выявлены у 2: в 1 случае — комплексный кариотип и во втором — del(13)(q12q22). Индукционная терапия проводилась по программам лечения: BVMD (бортезомиб, винкристин, метотрексат, дексаметазон, аспарагиназа), малые дозы цитарабина. От тяжелых инфекционных осложнений в период индукции умерли 2 пациента. У 1 пациентки после 2 курсов BVMD был достигнут частичный ответ, в связи с увеличением количества бластных клеток миелоидной направленности дальнейшая терапия проводилась по программе Aza-Ida-Ara-C. Пациентка скончалась после 3 курсов Aza-Ida-Ara-C в период миелотоксического агранулоцитоза от инфекционных осложнений. Продолжительность жизни от момента верификации диагноза составила 3, 48, 487 дней.

Заключение. Проведенный анализ свидетельствует о крайне неблагоприятном прогнозе у пациентов с ОБПДК, что диктует необходимость разработки новых программ терапии данной редкой нозологической формы гемобластозов.

Таблица. Спектр мутаций в гене *TP53* у больных В-клеточными лимфомами

Диагноз	Число пациентов	Из них с мутациями	Мутация	Значение мутации	VAF %	Нарушения 17-й хромосомы
ДВККЛ	38	17	p.R337C	ВП	20	да
			p.R249M#	П	44	да
			p.C176S	П	>15*	не опр.
			p.V216L	П	>15*	не опр.
			p.G266E	П	53	да
			p.I195T	П	73	да
			p.C277F	П	80	не опр.
			p.E286K	П	36	не опр.
			p.R282W#	П	63,5	да
			p.R267W	П	3	нет
			c.559+2T>A	ВП	7,5	нет
			p.N247N	ВНЗ	5,5	нет
			p.P316L	ВНЗ	10	не опр.
			p.G262D	ВНЗ	9	да
			c.783-4G>A	ВНЗ	6	нет
			c.729_730ins	ВП	32	да
			p.A76V	ВНЗ	16	нет
МКЛ	39	15	p.R248W#	П	>15*	да
			p.R248Q#	П	>15*	да
			p.V173M	П	14	да
			p.E287G	ВНЗ	5	нет
			p.H296Y	ВНЗ	3	да
			p.C277X	П	84	нет
			p.E286K	П	49	не опр.
			p.I255N	П	70	нет
			p.R290H	ВНЗ	4	нет
			p.E271K	П	46	да
			p.H214R	П	49	нет
			p.S215R	П	74	нет
			c.560-2A>G	ВП	>15*	нет
			p.T126C	П	>15*	да
			p.R248W#	П	>15*	да
ФЛ	35	9	p.C238Y	П	8	нет
			c.920-1G>A	ВП	7	нет
			p.Q331Q	ВП	56	да
			p.R175H#	П	15	не опр.
			p.E62Kfs*61	ВП	65	не опр.
			p.R342X	П	20	нет
			p.R248Q#	П	32	нет
			p.W53X	П	95	не опр.
			p.K321E	ВНЗ	5	нет

— мутации в «горячих точках»; * — мутации, определенные методом секвенирования по Сэнгеру, определение мутационной нагрузки данным методом недостоверно; П — патогенная, ВП — вероятно, патогенная, ВНЗ — вариант неясного значения.

Бондаренко С. Н.[1], Аюбова Б. И.[1], Смирнова А. Г.[1], Власова Ю. Ю.[1], Карягина Е. В.[2], Ильясов Р. К.[3], Зорина Н. А.[4], Беляева С. С.[5], Нередько Ю. С.[6], Самородова И. А.[7], Черных Ю. Б.[8], Лазарев М. Ю.[9], Кочергина А. П.[10], Симавонян З. К.[11], Украинченко Е. А.[12], Шатохин Ю. В.[13], Усанкин И. С.[14], Черныш С. А.[15], Терехова А. Ю.[16], Мисюрина Е. Н.[17], Павлюченко Е. С.[18], Смыкова О. Г.[1], Цветков Н. Ю.[1], Канунников М. М.[1], Олейникова Ю. Д.[1], Жоголев Д. К.[1], Бархатов И. М.[1], Гиндина Т. Л.[1], Моисеев И. С.[1], Кулагин А. Д.[1]

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИЛТЕРИТИНИБА ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ ИЛИ РЕФРАКТЕРНОМ ОСТРОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ FLT3+ У ВЗРОСЛЫХ

[1]НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, [2]Городская больница № 15 г. Санкт-Петербург, [3]Крымский республиканский онкологический клинический диспансер имени В.М. Ефетова, [4]ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА» , [5]Белгородская областная клиническая больница святителя Иоасафа, [6]Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер, [7]Городская клиническая больница № 31 г. Санкт-Петербург, [8]Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, [9]Городская клиническая больница № 40 г. Москва, [10]Краевая Клиническая больница г. Барнаул, [11]ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России», [12]Городская больница № 17 г. Санкт-Петербург , [13]Ростовский государственный медицинский университет, [14]Центральная городская больница № 7, г. Екатеринбург, [15]Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗ города Москвы, [16]Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба, г. Обнинск, [17]Городская клиническая больница № 52 ДЗ города Москвы, [18]ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Введение. Около 20–30% пациентов с ОМЛ имеют мутации гена FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3). Эти мутации чаще всего наблюдаются и имеют прогностическое значение у пациентов с нормальным кариотипом. В случае рецидива (Рец) ремиссии редко достигаются с помощью химиотерапии и обычно бывают очень короткими. В 2021 г. в РФ зарегистрирован гилтеритиниб (Гилт), ингибитор FLT3 второго поколения, для лечения рецидивирующего и рефрактерного (р/р) AML FLT3+.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность Гилт у взрослых р/р ОМЛ до и после алло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование были включены 54 пациента (медиана возраста 49 (18–79) лет) с р/р ОМЛ, получавших терапию Гилт в дозе 120 мг/сут. Медиана наблюдения составила 10 (1–29) мес. Мутация FLT3-ITD обнаружена у 49 (91%), FLT3-TKD — у 4 (7%), (Leu601del) (Lys602Arg) — у 1 (2%) пациента. Кроме того, NPM1 и KMT2A были обнаружены у 10 и 1, гиперэкспрессия WT1 и BAALC у 19 и 2 пациентов соответственно. В промежуточную прогностическую группу ELN2017 (ПГ-ELN2017) вошли 39 (72%) пациентов, из них 25 с нормальным кариотипом. В неблагополучную группу вошли 15 (28%) пациентов, из них 4 — со сложным кариотипом, 5 — с t(6;9)(p23;q34). Восемнадцать (33%), 29 (54%) и 7 (13%) пациентов имели первичную рефрактерность (ПервРефр), Рец1 и Рец≥2 соответственно. Средняя продолжительность терапии составила 5 (1–18) циклов. Алло-ТГСК после терапии Гилт выполнена 12 (39%) пациентам в общем положительном ответе (ОПО). В качестве поддерживающей терапии после алло-ТГСК Гилт получили 13 пациентов, медиана назначения 61 (34–173) день.

Результаты и обсуждение. ОВ и БСВ составила 39% (95%ДИ 24–54) и 32% (95%ДИ 15–49). ПР достигнуто у 16 (34%), полная ремиссия с неполным гематологическим восстановлением (нПР) — у 15 (32%) пациентов. ОПО составил 64% (31/54). Все,

кроме пяти пациентов, достигших ПР, ответили на первый цикл. Достигли нПР после 1-го 10 и 5 пациентов после 2-го цикла. ОПО не зависел от ПГ-ELN2017 и количества бластов. ОПО составлял 61% (11/18) для ПервРефр, 57% (17/29) для Рец1 и только 43% (3/7) для Рец≥2. Средняя длительность ПР составила 14,6 (1,3–27) мес., а нПР — 4,1 (1–7,7) месяца. ОВ и безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов с ОПО составляли 54% (95%ДИ 34–74) и 38% (95%ДИ 17–59), частота Рец 23% (7/31), среднее время возникновения Рец 6,9 (1,5–19,3) мес. Причинами смерти были прогрессирование ОМЛ (n=15), в том числе у двух пациентов после алло-ТГСК на фоне приема Гилт, инфекции (n=11), тромбоэмболия легочной артерии и кровоизлияние в мозг по (n=1). Побочные эффекты: одышка 5% (3/54), повышение артериального давления 3% (2/54), повышение АЛТ/АСТ 2–3 ст. и тошнота по 13% (7/54), боли в костях/суставах и отеки по 9% (5/54), кожный зуд 11% (6/54), фебрильная нейтропения 39% (21/54), нейтропения 3–4 ст. 72% (39/54), тромбоцитопения 3–4 ст. 44% (24/54), инфекционные осложнения 33% (18/54), из них 6 пневмоний, 4 COVID-19, 8 сепсисов. Случаев синдрома дифференцировки не наблюдалось. Отмены препарата не потребовалось.

Заключение. Это исследование продемонстрировало эффективность и приемлемый профиль токсичности Гилт в терапии пациентов р/р ОМЛ до и после алло-ТГСК.

*Гилт предоставлялся в рамках программы раннего доступа.

Бондаренко С. Н.[1], Смирнова А. Г.[1], Аюбова Б. И.[1], Карягина Е. В.[2], Успенская О. С.[3], Нередько Ю. С.[4], Пашнева Е. А.[5], Кочергина А. П.[6], Есефьева Н. Б.[7], Бражкина Т. И.[8], Ильясов Р. К.[9], Черных Ю. Б.[10], Дунаев Ю. А.[11], Самородова И. А.[12], Смыкова О. Г.[1], Юровская К. С.[1], Цветков Н. Ю.[1], Канунников М. М.[1], Олейникова Ю. Д.[1], Бархатов И. М.[1], Гиндина Т. Л.[1], Моисеев И. С.[1], Кулагин А. Д.[1]

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ МИДОСТАУРИНА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ С МУТАЦИЕЙ FLT3

[1]НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, [2]Городская больница № 15, г. Санкт-Петербург, [3]Ленинградская областная клиническая больница , [4]Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер, [5]Волгоградский областной клинический онкологический диспансер, [6]Краевая клиническая больница г. Барнаул, [7]Областная больница, г. Ульяновск , [8]Областная больница, г. Иваново, [9]Крымский республиканский онкологический клинический диспансер имени В.М. Ефетова, [10]Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, [11]Областная клиническая больница, г. Архангельск, [12]Городская клиническая больница № 31, г. Санкт-Петербург

Введение. Мутации генов FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3) встречаются у 20–30% взрослых ОМЛ. Выявление мутации FLT3 ассоциировано с более низкой частотой достижения ПР и высокой частотой рецидивов, что приводит к ухудшению ОВ и БСВ данной группы пациентов. В 2019 г. в РФ зарегистрирован первый ингибитор FLT3-киназы мидостаурин (Мидо) для терапии впервые выявленных ОМЛ FLT3+ в сочетании с ХТ.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность Мидо в рамках программной ХТ у взрослых ОМЛ.

Материалы и методы. В исследование включено 35 пациентов, которые получали ХТ по схеме «7+3» с Мидо. Медиана возраста 46 (18–72) лет. Медиана наблюдения 12,4 (1,1–27,8) мес. Медиана уровня лейкоцитов 89,9 (3,7–448,7)x10^9/л. Мутация FLT3-ITD была выявлена у 30 (86%) пациентов. Также были выявлены следующие дополнительные мутации: NPM1 у 6 и IDH1 у 1 пациента. Промежуточной прогностической группе риска согласно Классификации ELN 2017 относились 27 (77%) пациентов.

Результаты и обсуждение. ПР достигнута у 21 (60%) пациента. Ранняя летальность составила 14% (5 пациентов) (инфекционные осложнения (сепсис, инфекционно-токсический шок, нейтропеническая энтеропатия)). Первично-рефрактерными (без ответа на 2 курса ХТ в сочетании с Мидо) оказались 9 (26%) пациентов. Алло-ТГСК проведена 11 (31%) пациентам, 6 из них Мидо был назначен в поддерживающей терапии для профилактики рецидива с медианой начала 70 (32–216) день. Медиана продолжительности ПР составила 12,1 (3–26,9) мес. ОВ 50 (95%ДИ 28–73) и БСВ 49 (95%ДИ 29–68). У 6 (29%) пациентов в последствие развился рецидив с медианой 7,2 (3–13) мес. Фебрильная нейтропения отмечалась у 33 (94%) пациентов, сепсис — у 6 (17%), энтеропатия на фоне нейтропении у 2 (6%) пациентов. Диспептические расстройства на фоне приема Мидо: тошнота и рвота у 8 пациентов, диарея — у 5 пациентов. По 2 пациента имели головные боли, боли в суставах, сыпь на коже и повышение артериального давления. Отмена препарата потребовалась одному пациенту в связи с развитием наджелудочковой тахикардии.

Заключение. Это исследование продемонстрировало эффективность и приемлемый профиль токсичности при назначении ингибиторов FLT3 как в комбинации с ХТ, так и после алло-ТГСК.

Борт Д. В., Склянная Е. В., Ватутин Н. Т.

ВЛИЯНИЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ НА ТЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

Введение. Влияние тромбоцитопении на прогноз у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) остается малоизученным, поскольку таких пациентов обычно не включают в крупные клинические исследования. В немногочисленных проведенных исследованиях были получены противоречивые результаты.

Цель работы. Оценить влияние тромбоцитопении на частоту геморрагических и ишемических осложнений у пациентов, госпитализированных по поводу ОИМ.

Материалы и методы. Был обследован 241 пациент, госпитализированный с диагнозом ОИМ в отделение неотложной кардиологии и тромболизиса Института неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака с января 2018 по январь 2021 г. В зависимости от уровня тромбоцитов пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 23 пациента с тромбоцитопенией, во 2-ю — 218 пациентов с нормальным уровнем тромбоцитов. Сравнивалась частота развития геморрагических и ишемических осложнений в обеих группах. Статистическая обработка полученных результатов выполнялась при помощи статистической программы MedCalc.

Результаты и обсуждение. Пациенты обеих групп не отличались по возрасту (64,5217±10,5 года в 1-й группе и 62,2615±11,0 года во 2-й, p>0,05), частоте выполнения первичного ЧКВ (82,61% в 1-й группе и 74,31% во 2-й, p>0,05). Пациенты с тромбоцитопенией чаще имели сопутствующие заболевания и факторы риска ишемической болезни сердца (60,87% в 1-й группе и 41,28% во 2-й, p<0,001). Тромбоцитопения была независимым фактором риска (с почти трёхкратным увеличением шансов) развития ишемических осложнений, таких как тромбозы стентов коронарных артерий, тромбозы периферических артерий, ишемический инсульт (отношение шансов (ОШ) 3,042, 95% ДИ 1,251–7,395). Тромбоцитопения также была независимо связана с четырехкратным увеличением шансов развития геморрагических осложнений, таких как желудочно-кишечные кровотечения, постпункционные гематомы бедренной и лучевой артерий, требующих хирургического вмешательства (ОШ 4,379; 95% ДИ 1,253–15,301).

Заключение. Тромбоцитопения у пациентов с ОИМ является независимым фактором риска развития ишемических и геморрагических осложнений. Необходимы дальнейшие исследования для разработки способов лечения таких пациентов с целью улучшения прогноза ОИМ на фоне тромбоцитопении.

Боякова Е. В., Мамлеева С. Э., Любушкина Т. Д., Воронин К. А., Майорова О. А.

ВЛИЯНИЕ ТЕМПЕРАТУРНОГО РЕЖИМА ОТТАИВАНИЯ НА КАЧЕСТВО РАЗМОРОЖЕННОЙ ОТМЫТОЙ ЭРИТРОЦИТНОЙ ВЗВЕСИ

ГБУЗ «Центр крови им О.К. Гаврилова ДЗМ»

Введение. Клиническая эффективность криоконсервированных эритроцитов (ККЭ) во многом зависит от сохранения их полноценного качествав процессах замораживания и размораживания. Для термозащиты применяют криопротектор глицерин, который способен легко проникать в клетку, замедляя внутри- и внеклеточное образование льда. Стрессовые воздействия при размораживании, в том числе термический и гипотонический шок, проявляются образованием микропор в мембранах. В ККЭ, полностью освободившихся от глицерина, «открываются» мембранные поры и увеличивается скорость трансмембранного обмена, что способствует нормализации физиологических функций клеток. Обеспечение приемлемого количества функционально активных эритроцитов достигается поэтапным оттаиванием, а также последовательным введением отмывающих (с понижением осмолярности) и взвешивающего растворов (SAGM).

Цель работы. Изучение влияния температурного режима оттаивания на качественные и количественные характеристики деглицеролизированных эритроцитов (ДГЭ).

Материалы и методы. Для изучения влияния температурного режима оттаивания на качественные и количественные характеристики деглицеролизированных эритроцитов (ДГЭ) было размороженo 38 единиц с ККЭ. Замораживанию подвергалась эритроцитная взвесь лейкоредуцированная или с удаленным лейкотромбоцитным слоем с добавлением криопротектора (Glicerol 57,1%) в конечной концентрации 40%. Продолжительность хранения составляла от 3 до 6 лет, при температурном режиме –80 °С. Морфофункциональное состояние ДГЭ оценивалось с помощью комплекса лабораторных тестов: определение гемоглобина, гематокрита, гемоглобина в надосадочной жидкости, осмолярности. Все исследованные единицы соответствовали требованиям качества согласно ПП РФ от 22.06.2019 г № 797. Оттаивание контейнеров с ККЭ проводилось двумя способами. В первом случае, сразу после изъятия из низкотемпературного морозильника, контейнеры погружали на 4 минуты в водяную баню при 38–40 °С при постоянном ручном покачивании, а во втором случае контейнеры сначала помещали в медицинский холодильник при 4 °С не менее чем на час, а затем погружали на 1,5–2 минуты в водяную баню при тех же условиях. Первым способом размороженo 12 контейнеров, вторым — 26. Процедуру деглицеролизации проводили с использованием аппарата Haemonetics ACP 215. Количественные данные представлены в виде медианы (разброс). Для сравнения групп использовался тест Манна–Уитни с поправкой Холма.

Результаты и обсуждение. При анализе данных выявлено, что значение уровня гематокрита после стандартной процедуры оттаивания (1-й способ) достоверно ниже, чем при втором способе оттаивания — 47 (41–50)% и 54 (47–63)%, соответственно. Также отмечено достоверное снижение показателя осмолярности с 350 (345–351) до 342 (340–351) мОсм/л. Значимых изменений содержания гемоглобина в ДГЭ и гемоглобина в надосадочной жидкости отмечено не было: 45,3 (39,1–50) и 48 (44,3–52,4) г/ед; 0,03 (0,0–0,09) и 0,03 (0,0–0,06) г/л соответственно.

Заключение. Применение поэтапного повышения температуры в процессе размораживания ККЭ позволяет снизить риски возникновения процессов, повреждающих мембраны клеток: рекристаллизацию льда, а также термический и гипотонический шок.

Брагина А. С., Байбулатова А. Ф., Панова М. В., Ахметова В. Л., Багаутдинова Э. Г., Хусаинова Р. И., Минниахметов И. Р.

РЕЗУЛЬТАТЫ МОЛЕКУЛЯРНОГО МОНИТОРИНГА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

ГБУЗ «Республиканский медико-генетического центр Республики Башкортостан»

Введение. В связи со значительным увеличением продолжительности жизни и улучшением ее качества при хроническом миелоидном лейкозе (ХМЛ), ростом потребности в лекарственном обеспечении дорогостоящими препаратами из группы ингибиторов тирозинкиназ (ИТК) большое значение приобретает система контроля эффективности лечения у данной группы пациентов.

Цель работы. Охарактеризовать мониторинг минимальной остаточной болезни (МОБ) у пациентов ХМЛ, получавших лечение ИТК 1–2-й линии в клинической практике в Республике Башкортостан.

Материалы и методы. Анализируемая когорта больных ХМЛ наблюдается в Центре орфанных заболеваний на базе Республиканского медико-генетического центра (РМГЦ). Медиана возраста (Me) пациентов составила 48 лет (18–81), пациенты, проживающие в городе, составили 64% (83), сельской местности — 36% (47). Соотношение мужчин и женщин составило 42:58%. Иматиниб в качестве 1-й линии терапии получали 93% (121) пациентов, ИТК в качестве 2–3-й линии — 7% (9) пациентов: нилотиниб 3,8% (5) дазатиниб 3% (4). Большой молекулярный ответ (БМО) определяли как BCR-ABL менее 0,1%.

Результаты и обсуждение. Проведен анализ показателей BCR-ABL у 82 пациентов из 130 (7 пациентов не мониторируют МОБ), наблюдающихся в РМГЦ, которые живы и получают лечение ИТК. Заболевание диагностировано в хронической фазе (ХФ) и фазе акселерации у 126 (97%) и 4 (3%) больных соответственно. У 78% (101) больных отсутствуют данные определения МОБ в первые 3, 6, 12 месяцев терапии. БМО на терапию ИТК отмечен у 76% (62) больных со сроком лечения более 12 месяцев, потеря БМО зафиксирована у 21% (18) больных. БМО у больных со сроком терапии ИТК 1-й линии (иматиниб в дозе 400 мг) менее 12 месяцев достигнут у 4 из 6 пациентов с впервые выявленным ХМЛ.

Заключение. У большинства пациентов отмечается высокая эффективность терапии ИТК с возможностью достижения низкого уровня минимальной остаточной болезни. Выявлены проблемы, связанные со своевременным мониторингом, недостаточным использованием возможностей переключения на вторую линию лечения. Мониторинг МОБ при ХМЛ позволяет контролировать терапию пациентов, способствует выявлению всех нуждающихся в необходимом лечении, помогает решать не только научно-практические, но и административные, экономические задачи. Планируется дальнейшее включение пациентов ХМЛ в данное наблюдение для своевременного мониторинга и оценки эффективности терапии. Пациентам с потерей БМО проводится смена терапии на ИТК 2-3-й линии.

Будаева И. Г., Шатилова А. А., Зайцев Д. В., Точеная Е. Н., Петров А. В., Вабищевич Р. И., Моторин Д. В., Бадаев Р. Ш., Иванов В. В., Богданов К. В., Миролюбова Ю. В., Никулина Т. С., Алексеева Ю. А., Зарицкий А. Ю., Гиршова Л. Л.

КОМБИНАЦИЯ ГЕМТУЗУМАБА ОЗОГАМИЦИНА И АЗАЦИТИДИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВНЫМ И РЕФРАКТЕРНЫМ ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

Введение. Лечение пациентов с рецидивным и рефрактерным острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), не являющихся кандидатами к интенсивной терапии ввиду низкого соматического статуса, пожилого возраста, предшествующей высокодозной терапии в анамнезе, остается актуальной проблемой. Включение новых таргетных препаратов в стандартные режимы терапии у данной группы пациентов представляет собой особый интерес.

Цель работы. Оценить эффективность, безопасность и переносимость комбинации гемтузумаба озогамицина (ГО) и азацитидина у пациентов с рецидивным и рефрактерным ОМЛ, не являющихся кандидатами к интенсивной терапии.

Материалы и методы. В исследование включен 21 пациент (11 женщин, 12 мужчин) с медианой возраста 49 лет (22–83 года). Среди них 10 пациентов (47,6%) имели рефрактерное течение, 11 пациентов (52,4%) — рецидив ОМЛ. Согласно молекулярно-генетической классификации ELN2017, 6 пациентов (28,6%) отнесены к благоприятному, 5 пациентов (23,8%) к промежуточному, 10 пациентов (47,6%) к неблагоприятной группе риска. Медиана количества предшествующих линий — 1 (1–3). Все пациенты получили ГО в комбинации с азацитидином (азацитидин 75 мг/м^2 1–7-й дни, ГО 3 мг/м^2 8-й день). Все пациенты являлись не пригодными к интенсивному лечению вследствие: пожилого возраста — 5 (23,8%), низкого соматического статуса — 7 (33,3%), предшествующей высокодозной химиотерапии — 4 (19,1%), рефрактерность к «FLAG» — 5 пациентов (23,8%). Оценка эффективности проводилась на 28-й день терапии (критерии ELN2017). Безопасность оценивалась согласно шкале CTCAE v. 5.0.

Результаты и обсуждение. Частота общего ответа (ПР, ПРн, ПР МОБ(–), МСЛС) составила 71,4% (15/21), рефрактерность наблюдалась у 23,8% (5/21), ранняя летальность — 4,8 (1/21). В группе пациентов, рефрактерных к предшествующей терапии «FLAG», процент ответа составил 80% (4/5). Частота общего ответа не зависела от уровня экспрессии CD33 (p>0,5), возраста (p>0,5), прогностической группы риска (p>0,5), числа предшествующих линий терапии (p>0,5). В группе рецидивных ОМЛ общий ответ не зависел от количества рецидивов (p>0,5). Медиана нейтропении 3-й степени — 23,5 дня (8–32), нейтропении 4-й степени составила 21,5 дня (5–29), тромбоцитопении 1–2-й степени — 22,5 дня (13–28), тромбоцитопении 3-й степени — 21,5 дня (7–45), тромбоцитопении 4-й степени — 19 дней (4–38). Инфузионные осложнения наблюдались у 33,3% (7/21), из них у одного пациента — 4-й степени. Серьезных нежелательные явления зарегистрированы у 28,6% (6/21), из них 66,6% (4/6) — сепсис, 16,7% — сердечная недостаточность (1/21), 16,7% — дыхательная недостаточность (1/21). Случаев веноокклюзионной болезни печени не зарегистрировано, в том числе после аллогенной трансплантации костного мозга (алло-ТКМ). Алло-ТКМ планировалась у 76,2% (16/21), из них удалось выполнить 68,7% пациентов (11/16) (одному пациенту планируется выполнить в течение месяца). Медиана общей выживаемости составила 20,4 мес., безрецидивной выживаемости — 1,2 мес.

Заключение. Комбинация ГО и азацитидина показала себя эффективной и переносимой в группе пациентов с рецидивным и рефрактерным ОМЛ, не пригодных к интенсивной химиотерапии. Вследствие достижения общего ответа и улучшения соматического статуса данная комбинация позволила большему количеству пациентов перейти на этап ТКМ.

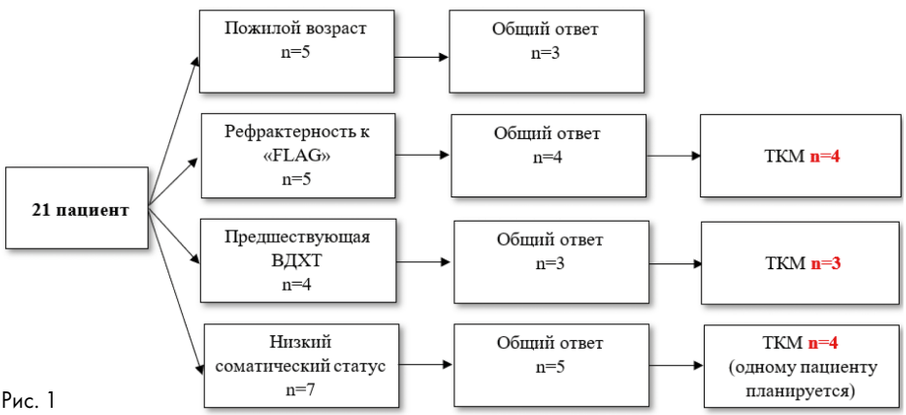


Рис. 1

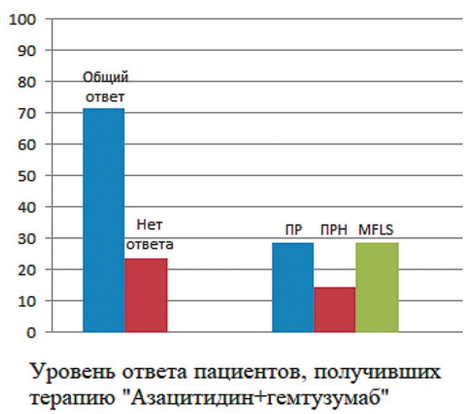


Рис. 2 Уровень ответа пациентов, получивших терапию "Азацитидин+гемтузумаб"

Буланов А. Ю.[1], Симарова И. Б.[2], Костин А. И.[1], Кулькова Д. М.[3], Данилец В. В.[4], Крутилина О. В.[5], Страдымова Е. А.[6]

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИКОВИДНОЙ ПЛАЗМЫ КАК ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ СТРАТЕГИИ МЕНЕДЖМЕНТ КРОВИ ПАЦИЕНТА

[1]НИИ Скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ города Москвы, [2]Городская клиническая больница им. В.П. Демихова ДЗ города Москвы, [3]Центр крови им. О.К. Гаврилова, [4]Городская клиническая больница им. М.П. Кончаловского ДЗ города Москвы, [5]Городская клиническая больница им. Л.А. Ворохобова, [6]Городская клиническая больница им. О.М. Филатова

Введение. Одним из эффективных элементов комплекса терапии COVID-19 является антиковидная плазма (АП). Данный компонент крови внедрен в клиническую практику государственной системы здравоохранения г. Москвы с апреля 2020 г. Учитывая наличие принципиально новых характеристик у АП, непрерывное обновление научной информации и рекомендаций по применению АП была сформирована система логистики клинического использования данного компонента крови.

Цель работы. Анализ эффективности организации клинического использования АП в медицинских организациях государственной системы здравоохранения крупного мегаполиса.

Материалы и методы. За 18 месяцев в медицинских организациях государственной системы здравоохранения г. Москвы выполнено 20 250 трансфузий АП 19 200 реципиентам.

Результаты и обсуждение. Участники процесса использования АП: заготовка, переработка и хранение — 7 медицинских организаций, клиническое использование — 25 медицинских организаций. Алгоритм маршрутизации включает назначение трансфузии консилиумом у постели больного, согласование трансфузии с дежурным администратором Службы крови, подбор компонента в хранилище одного из организаций-заготовщиков с учетом группы крови, состояния специфического иммунитета

реципиента и характеристик компонента, логистики компонента. Ключевые инструменты взаимодействия — служебный чат и закрытый IT ресурс «ПлазмаДонор».

Заключение. Организация логистики клинического использования АП в г. Москве позволила эффективно и безопасно применять новый компонент крови. Используемые принципы построения такой системы могут явиться основой для организации внедрения новых трансфузионных технологий, в том числе в условиях пандемии или иных критических ситуациях.

Благодарности: Евгению Домбровскому, Владимиру Ганчину, Евгению Осминову, Александру Чибисову.

Бурнашева Е. В.[1], Мацуга А. А.[2], Шатохин Ю. В.[1], Снежко И. В.[1]

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОГРАММЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ (ЭКО) У ПАЦИЕНТКИ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИЕЙ

[1]ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, [2]МЛПУЗ КДЦ «Здоровье»

Введение. В последние годы совершенствование алгоритмов лечения, принципов ведения беременности при миелопролиферативных заболеваниях (МПЗ) и своевременная коррекция возникших осложнений способствуют росту числа успешных беременностей и родов у данной категории пациенток. Однако данные о наступлении беременности с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у женщин с МПЗ и бесплодием практически отсутствуют.

Цель работы. Продемонстрировать успешный опыт экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у пациентки с эссенциальной тромбоцитемией и бесплодием.

Материалы и методы. Пациентка Р., 1971 г.р. наблюдается по поводу эссенциальной тромбоцитемии с 2012 г. Диагноз подтвержден результатами гистологического исследования костного мозга. Мутации генов JAK2 V617F, MPL не обнаружены. В 2013 г. проводилась терапия гидроксикарбамидом, с 2014 г. начато лечение рекомбинантным интерфероном-α п/к в дозе 2–3 млн МЕ х 3 раза в неделю, далее перерыв в терапии в течение года по желанию пациентки. С 2016 г. терапия пегасисом п/к 50–60 мкг 1 раз в 3 недели. Достигнута клинико-гематологическая ремиссия заболевания. Пациентка планировала беременность, однако при обследовании у гинеколога установлен диагноз первичное бесплодие, сочетанный фактор (мужской и трубный).

Результаты и обсуждение. Обращение к гематологу в марте 2018 г. с беременностью, наступившей при ЭКО-ИКСИ, ПИКСИ (5-й криоперенос от 22.02.2018 г., беременность 18 дней, многоплодная). Стимуляция суперовуляции и пункция фолликулов яичника — без осложнений. В ОАК от 2.03.21 г. — Hb 118 г/л, эритроциты $4{,}3x10^{12}$/л, лейкоциты $5{,}6x10^{9}$/л, тромбоциты $460x10^{9}$/л. Показатели коагулограммы в пределах референтных значений. С 5.03.2018 г. начат прием тромбо-АСС 100 мг на ночь. Через 2 недели препарат был отменен в связи с появлением повышенной кровоточивости. В апреле 2018 г. (12 недель беременности) в связи с ростом числа тромбоцитов до $620x10^{9}$/л возобновлена терапия рекомбинантным интерфероном-α 1 млн МЕ п/к х 3 раза в неделю. Прием тромбо-АСС в дозе 100 мг в сутки возобновлен с 14-й недели беременности. На сроке 18 недель проведена коррекция истмико-цервикальной недостаточности. На сроке 25 недель отмена инъекций интерферона в связи с появлением выраженного кожного зуда, повышением уровня трансаминаз 1–2-й степени тяжести. 7.09.18 г. в связи с развитием преэклампсии умеренной степени выполнено экстренное кесарево сечение на сроке 30 недель, 6 дней. Вес детей при рождении 1400 и 1500 г (7 и 6 по шкале Апгар). Пациентка выписана на 6-е сутки. В ОАК от 29.09.18 г. Hb 111 г/л, лейкоциты $6{,}72x10^{9}$/л, тромбоциты $934x10^{9}$/л. Инъекции пегасиса в дозе 60 мкг п/к возобновлены 1.10.18 г.

Заключение. Представленный клинический случай демонстрирует возможность успешного лечения бесплодия у пациенток с МПЗ. Однако планирование и ведение беременности у данной категории больных должно осуществляться совместно гематологом, акушером-гинекологом и репродуктологом. Тактика ведения пациенток с МПЗ и бесплодием в настоящее время не определена и требует взвешенного подхода для минимизации осложнений с учетом всех возможных факторов риска.

Васильев С. А., Моисеева Т. Н., Аль-Ради Л. С., Марголин О. В., Зозуля Н. И., Гемджян Э. Г., Соколова М. А.

HELICOBACTER PYLORI И ТРОМБОЗЫ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. *H. pylori* — самая распространенная инфекция человека, уровень её распространенности в развивающихся странах несравнимо выше уровня распространенности в развитых странах. В 1983 году обнаружено, что бактерии могут проникать в слизистую желудка. В последующем было описано свыше 50 случаев вне желудочных неблагоприятных проявлений *H. pylori*, связывая эту инфекцию с развитием болезней, имеющих отношение к кардиологии, дерматологии, эндокринологии, акушерству и гинекологии, гематологии, пульмонологии, неврологии, стоматологии, офтальмологии, оториноларингологии и педиатрии. Роль инфекции *H. pylori* в патогенезе тромботических нарушений и тромбофилий нуждается в изучении.

Цель работы. Изучение роли *H. pylori* при тромбозах и тромбофилиях.

Материалы и методы. Исследовано 160 пациентов с тромбозами глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболией легочной артерии, ишемическими инсультами и другими тромбогенными состояниями: мужчин 73 — средний возраст 38,5 года; женщин 87 — средний возраст 44 года. Верификацию *H. pylori* проводили исследованием IgG антител к *H. pylori* и изотопным C^{13}-уреазным дыхательным тестом. Исследование полиморфизмов генов факторов гемостаза осуществляли ПЦР-методами.

Результаты и обсуждение. Наиболее распространенными видами генетических полиморфизмов генов тромботической направленности у больных выявлены: МТРР — 19%; МТГФР — 10%; ГП Ia (гетерозиготный вариант) — 11%. Более 60% обследованных с тромбоэмболическими нарушениями имели положительный результат по тесту *H. pylori* IgG. Профилактику и лечение тромбоэмболических нарушений, ассоциированных с *H. pylori*, при обязательной антикоагулянтной, антиагрегантной, сосудистотропной терапии, осуществляли назначением препаратов, эффективных в эрадикации этой инфекции. Излечение пациентов с тромбофилиями от *H. pylori* констатировали по изотопному C^{13}-уреазному дыхательному тесту, которое составило 87%. Наблюдение в течение до 7 лет за пациентами, у которых была констатирована в период противосвертывающей терапии практически полная реканализация тромбозов (больные с тромбозами вен нижних конечностей), и при этом также эффективно пролеченными от *H. pylori*, практически не выявило у них рецидивов тромбоэмболических нарушений.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что *H. pylori* часто встречается у пациентов с тромботическими нарушениями и тромбофилиями. Мы предполагаем, что *H. pylori* способны стимулировать и поддерживать тромбозы при различных формах тромбофилий. Медикаментозная эрадикация *H. pylori* при тромбофилиях не только возможна, но и, на наш взгляд, обоснована.

Васильев С. А.[1], Марголин О. В.[1], Моисеева Т. Н.[1], Аль-Ради Л. С.[1], Галузяк В. С.[1], Соколова М. А.[1], Гурия Г. Т.[1], Зозуля Н. И.[1], Авдонин П. В.[2]

ПЛАЗМАФЕРЕЗ И КРИОСУПЕРНАТАНТ В ЛЕЧЕНИИ ТРОМБОФИЛИИ (ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ)

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН

Введение. Разработка диагностики и терапии тяжелых комбинированных форм тромбофилий остается актуальной сегодня. Неясна эффективность при тромбофилиях использования лечебного плазмафереза и достаточно редко применяющихся сред свежезамороженной плазмы.

Цель работы. Изучение комплексного определения различных коагулологических показателей в диагностике тяжелой формы тромбофилии,и использования плазмафереза и криосупернатанта в её лечении

Материалы и методы. Исследована больная с тяжелой комбинированной формой тромбофилии. Диагностику нарушений гемостаза осуществляли стандартизованными коагуляционными тестами, включая определение протеина С, активности фактора Виллебранда и VIII фактора. Определение полиморфизмов генов свертывания крови осуществляли ПЦР-анализом. Лечебный плазмаферез осуществлялся прерывистым методом.

Результаты и обсуждение. Больная Т.В.С., 51 года, поступила в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с тромбозом яремной и подключичной вен слева, неокклюзивным тромбозом супраренального отдела нижней полой вены. В возрасте 25 лет больная перенесла тромбоз вен тонкого кишечника; в 43 года в связи с тромбозом селезеночной вены осуществлена спленэктомия; тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии, тромбоз бедренных вен в 47 лет. При обследовании у пациентки выявлено увеличение уровня VIII фактора до 280% (норма до 150%), активности фактора Виллебранда до 512% (норма до 160%), дефицит протеина С 0,5 НО (норма 0,7–1,3НО). Методами ПЦР выявлены: гомозиготный полиморфизм (мутация) гена протромбина G20210A; гетерозиготные полиморфизмы (мутации) генов-V фактор Лейден и МТГФР. При КТ грудной клетки обнаружены признаки тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии. Проводилась терапия: гепарин в дозе 24 тыс. МЕ в сутки в/в инфузоматом; аспирин 100 мг в сутки; плавикс 75 мг в сутки; коринфар 30 мг в сутки; вазопростан 2 мл в/в в течение 30 дней; повторные трансфузии криосупернатанта. Через 7 дней после госпитализации к комплексной терапии добавлены сеансы лечебного плазмафереза. Всего за один месяц проведено 8 сеансов плазмафереза с объемами удаленной плазмы 500–600 мл за одну процедуру и замещением плазмопотери криосупернатантом. Процедуры ПФ перенесла удовлетворительно, осложнений не было. На фоне лечения плазмаферезом и криосупернатантом отмечено снижение активности фактора Виллебранда до 155% и VIII фактора до 95%, уровень протеина С повысился и составил 0,73 НО. При контрольном КТ признаков тромбоэмболии легочной артерии не выявлено. Доплерографически обнаружена практически полная реканализация подключичной, яремной и нижней полой вен. В результате комплексной терапии состояние больной стабильное.

Заключение. Представленный случай демонстрирует настоятельную целесообразность при тромбофилиях и тромбозах определять не только коагуляционные маркеры и генетические маркеры тромбофилий, но и исследовать активности фактора Виллебранда и VIII фактора, уровень которых возможно эффективно корригировать лечебным плазмаферезом и трансфузиями криосупернатанта, которые, в свою очередь, существенно повышают эффективность комплексной терапии тяжелых форм тромбофилий.

Васильева А. Н., Семенова А. А., Троицкая В. В., Галстян Г. М., Кесельман С. А., Клебанова Е. Е., Бессмертный Д. К., Фидарова З. Т., Гаврилина О. А., Паровичникова Е. Н.

ПРИМЕНЕНИЕ ТРИОКСИДА МЫШЬЯКА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ НА ФОНЕ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Терапия острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ) триоксидом мышьяка (АТО) и третионином (ATRA) позволяет достичь 92% общей выживаемости больных впервые диагностированным ОПЛ, однако может осложниться развитием дифференцировочного синдрома (ДС), который является жизнеугрожающим состоянием.

Цель работы. Разработать модификацию индукционной терапии (ИТ) при развитии угрожающего жизни ДС.

Материалы и методы. Наблюдались 2 больных ОПЛ из группы низкого риска по ELN, у которых ИТ по схеме ATRA+АТО осложнилась развитием ДС. Диагноз ОПЛ установлен на основании миелограммы, FISH-исследования и выявления химерного транскрипта. До начала ИТ количество лейкоцитов у обоих больных было <10х10^9/л. Из сопутствующей патологии у обоих больных была хроническая сердечная недостаточность, у 1-й больной была хроническая болезнь почек (ХБП) 4-й стадии, метаболический синдром.

Результаты и обсуждение. Модификация ИТ заключалась в редукции дозы АТО до 0,1 мг/кг больным, учитывая коморбидность. У них было отмечено повышение лейкоцитов до 107х10^9/л у 1-й больной и 60х10^9/л у 2-го, развития острой почечной недостаточности (ОПП) — анурия, нарастания концентрации креатинина, потребовавшей проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ). ИТ ATRA+АТО была приостановлена у 1-й больной на 5 дней (ATRA возобновлен на 5 день перерыва, АТО — на 6), у 2-го на 6 дней (АТО возобновлен на 6 день перерыва, ATRA — на 13). В связи с развитием ДС была начата терапия дексаметазоном 60 мг/сут 1-й больной и 40 мг/сут 2-му больному с постепенной отменой. У 1-й больной проводилась циторедуктивная терапия цитарабином (100 мг/$м^2$ в течение 2 дней), обоим больным проведены 2 сеанса лейкоцитафереза и плазмафереза. Была модифицирована доза АТО: у 1-й больной в дни ЗПТ доза АТО составляла 10 мг, без ЗПТ — 5 мг, учитывая уменьшение клиренса АТО на 40% у больных ХБП, у 2-го больного АТО вводился 3 раза в неделю в дни ЗПТ в дозе 10 мг. В связи с разрешением ОПП процедуры ЗПТ были прерваны через 3 и 2 недели у 1-й и 2-го больного соответственно, продолжена терапия АТО в дозе 5 мг/сут больной ХБП и в дозе 0,1 мг/кг 2-му больному. На 30-й день терапии у больных была констатирована молекулярная ремиссия ОПЛ. В дальнейшем им продолжено проведение программы консолидации с редукцией доз препарата.

Заключение. ДС может носить угрожающий жизни характер. При развитии ДС необходима модификация терапии, включение циторедуктивной терапии, проведение сеансов лейкоцитафереза и плазмафереза. Развитие ОПП и проведение ЗПТ требует изменения режима введения АТО и редукции дозы: 10 мг в дни ЗПТ и 5 мг в дни без ЗПТ.

Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Дроков М. Ю., Довыденко М. В., Королева О. М., Старикова О. С., Дубняк Д. С., Дмитрова А. А., Масликова У. В., Омарова Ф. А., Паровичникова Е. Н.

ОРГАН-СПЕЦИФИЧЕСКИЙ ОТВЕТ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ РЕАКЦИЕЙ ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА С ВОВЛЕЧЕНИЕМ ЛЕГКИХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Хроническая реакция трансплантат против хозяина (хрРТПХ) — частое осложнение после трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток (алло-ТГСК), которое значимо снижает общую выживаемость и качество жизни больных.

Цель работы. Определение орган-специфического ответа у пациентов с хронической реакцией трансплантат против хозяина с вовлечением легких.

Материалы и методы. Нами было проанализировано 50 пациентов с хрРТПХ с вовлечением легких, которым алло-ТГСК выполнили с января 2010 г. по декабрь 2020 г. Для оценки тяжести хрРТПХ использовали балльную систему, разработанную Национальным институтом здоровья США (National Institutes of Health (NIH) [1]. Умеренная степень поражения выявлена у 11 больных, тяжелая — 39. Характеристика больных с хрРТПХ с вовлечением легких представлена в таблице 1. 48 пациентам проводилась системная иммуносупрессивная терапия (ИСТ), двоим больным проводили терапию только ингаляционными глюкокортикоидами (ГКС). 43 из 48 пациентам системные ГКС использовали в качестве первой (35 больных) или иной линии терапии, при этом 12 пациентов ГКС получали на предшествующих этапах по поводу острой или хронической РТПХ (и коррекцию дозу ГКС этим больным не проводили, или проводили отсрочено), 31 больному ГКС были назначены именно на хрРТПХ с поражением легких (при этом стартовую дозу 1 мг/кг/сут получали 24 пациента, а 0,5 мг/кг/сут — 7 пациентов). Пяти пациентам из 48 в схему терапии хрРТПХ с вовлечением легких не были включены системные ГКС, по разным причинам, а терапия проводилась другой системной ИСТ (циклоспорин А, микофенолата мофетил, экстракорпоральный фотоферез). Оценку орган-специфического ответа проводили по 3 категориям: полный ответ (ПО) — нормальный ОФВ1 и оценка 0 баллов; частичный ответ (ЧО) — увеличение ОФВ1 на 10% и снижение оценки на 1 балл и более, частичный и полный ответ — составляют общий ответ (ОО) на лечение; отсутствие ответа (НО) включало в себя «отсутствие каких-либо изменений=стабилизация» и НО, прогрессия хрРТПХ — снижение ОФВ1 на 10% и увеличение оценки на 1 балл и более 4 [2].

Таблица 1. Характеристика больных с хрРТПХ с вовлечением легких

		Умеренная степень (n=11)	Тяжелая (n=39)
Пол	женский	5	17
	мужской	6	22
Медиана возраста (от-до)		33 (19-59)	36 (19-53)
Диагноз	ОМЛ	6	13
	ОЛЛ	4	14
	МДС/МПЗ	1	4
	ЛПЗ		5
	ХМЛ		3
Вид алло-ТГСК	Родственная совместимая	2	10
	Неродственная совместимая	4	19
	Неродственная частично-совместимая	4	7
	Гаплоидентичная	1	3
Источник трансплантата и среднее количество перелитых клеток	СКК	6; 4,9*10⁶/кг CD34+ клеток	23; 5,77*10⁶/кг CD34+ клеток
	КМ	5; 3,01*10⁸/кг м.к.ц.	16; 3,23*10⁸/кг м.к.ц.
Режим кондиционирования	RIC	7	27
	MAC	4	12
Предшествующая острая РТПХ		5 (45,5%)	22 (56,4%)
Хроническая РТПХ	Только вовлечение легких	1	7
	Сочетанное поражение	10	32
хрРТПХ легких	Как дебют хрРТПХ	4	27
	Как прогрессия хрРТПХ	7	11
Отсроченное назначение ИСТ		7	15
Системные ГКС	Не были назначены	5	2
	Назначены на хрРТПХ с вовлечением легких	5	26
	Были назначены ранее на острую или хроническую РТПХ	1	11
Орган-специфический ответ (легкие)	НО, прогрессия	3	19
	НО, стабилизация	5	10
	ПО	1	4
	ЧО	2	6

Результаты и обсуждение. Общий ответ на терапию у пациентов с хрРТПХ с поражением легких составил 26%, у 30% больных — НО, стабилизация и у большинства 44% НО, прогрессия. Мы проанализировали вероятность достижение орган-специфического ответа в зависимости от использования системных ГКС (табл. 2), проявления хрРТПХ (дебют или прогрессия) (табл. 3), а также в зависимости от отсрочки терапии (табл. 4). При использовании критерия хи-квадрат Пирсона нами не было получено достоверной разницы по данным параметрам, однако это требует дальнейшего исследования, с использованием многофакторного анализа.

Заключение. Ранее мы сообщали, что общая выживаемость больных с хрРТПХ с поражением легких значимо различается по сравнению с другим органным поражением при хрРТПХ [3]. Общий ответ в данной группе больных был достигнут только у 26% больных. Диагноз хрРТПХ с вовлечением легких является тяжелокурабельным состоянием и требует прецизионной диагностики (исключения сопутствующих инфекционных проблем, оценка статуса легочной функции до алло-ТГСК и др.), и комплексного подхода в лечении.

Таблица 2. Достижение орган-специфического ответа в зависимости от использования системных ГКС при терапии хрРТПХ с поражением легких

Вариант ответа орган специфического (только легкие)	ОО	НО, стабилизация	НО, прогрессия
Только ингаляционные ГКС (n=2)	-	50%	50%
Системная ИСТ, не ГКС (n=5)	60%	40%	-
Назначение ГКС ранее на предшествующих этапах для терапии оРТПХ или хрРТПХ (n=12)	16,7%	16,7%	66,6%
ГКС для лечения хрРТПХ легких (n=31)	25,8%	32,3%	41,9%

Таблица 3. Достижение орган-специфического ответа в зависимости от проявления хрРТПХ с поражением легких: дебют или прогрессия

Вариант ответа орган специфического (только легкие)	ОО	НО, стабилизация	НО, прогрессия
хрРТПХ легких в дебюте (n=32)	25%	34,4%	40,6%
хрРТПХ легких, как прогрессия хрРТПХ (n=18)	27,8%	22,2%	50%

Таблица 4. Достижение орган-специфического ответа в зависимости от отсрочки терапии на проявления хрРТПХ с поражением легких

Вариант ответа орган специфического (только легкие)	ОО	НО, стабилизация	НО, прогрессия
Системная ИСТ отсрочена (n=22)	22,7%	40,9%	36,4%
Системная ИСТ не отсрочена (n=28)	28,6%	21,4%	50%

Вдовин В. М.[1], Шахматов И. И.[1], Момот А. П.[2]

ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЭКЗОГЕННОГО ФИБРИН-МОНОМЕРА ПРИ ДОЗИРОВАННОЙ ТРАВМЕ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ГЕПАРИНИЗАЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

[1]ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, [2]Алтайский филиал НМИЦ гематологии Минздрава России

Введение. Нефракционированный гепарин (НГ) относится к распространенным антикоагулянтам, применение которого сопряжено с риском развития кровотечений при его передозировке или при экстренных хирургических вмешательствах. В этих случаях актуальна проблема обращения антикоагулянтного действия гепарина. Ранее нами установлен системный гемостатический эффект низкодозированного фибрин-мономера (ФМ), минимизировавшего посттравматическую кровопотерю в эксперименте без предварительного фармакологически обусловленного подавления гемостатических свойств крови.

Цель работы. Оценить гемостатические, гемостазиологические и морфологические эффекты ФМ при его введении у гепаринизированных животных после дозированной травмы печени.

Материалы и методы. Плацебоконтролируемое исследование выполнено на 77 кроликах породы «Шиншилла». Гипокоагуляцию обеспечивали в/в введением НГ в дозе 150 ед/кг. Для снижения выраженности интраоперационного кровотечения использовали классический антидот НГ — протамина сульфата (ПС) в дозе 1,5 мг/кг за 10 мин до травмы печени или в/в введение ФМ в дозе 0,25 мг/кг за 1 час до травматического воздействия. Кровопотерю оценивали в% от объема циркулирующей крови. Учитывались также содержание тромбоцитов в крови, активированное парциальное тромбопластиновое время, уровень фибриногена, уровень D-димера, данные калиброванной тромбографии и тромбоэластометрии. После спонтанной остановки кровотечения забиралась ткань печени для гистологических исследований.

Результаты и обсуждение. У гепаринизированных животных после введения плацебо и последующей травмы наблюдался повышенный объем кровопотери на фоне гипокоагуляции и снижении генерации тромбина. Введение ПС или ФМ однонаправленно снижало кровопотерю (по сравнению с группой плацебо в 4,0 и 5,1 раза соответственно). При этом толщина фибрина в зоне повреждения без использования гемостатиков составила в среднем 18,9 мкм. Использование ПС приводило к восстановлению гемостатического потенциала крови, параметров тромбографии и тромбоэластографии. При этом гемостатический эффект ПС вероятно был связан с увеличением толщины тромботических масс в ране (в 15,1 раза по сравнению с плацебо). Напротив, применение ФМ не сопровождалось коррекцией гипокоагуляционного сдвига, восстановлением генерации тромбина и показателей тромбоэластографии. Гистологически в данной группе определялось сравнительно меньшая интенсивность фибринообразования в области травмы (толщина фибрина в среднем 55,2 мкм против 201,8 мкм в случае применения ПС; $p<0,0001$) при отсутствии фибриллярной структуры фибрина с включением в тромботические массы многочисленных тромбоцитов.

Заключение. Проведенные исследования позволяют оценить возможности применения ФМ для минимизации посттравматического кровотечения в условиях гепаринизации и получить дополнительную информацию для объяснения механизмов системного гемостатического действия данного производного фибриногена.

Векуа А. Р.[1], Шуваев В. А.[1], Ковригина А. М.[2]

ПРИМЕНЕНИЕ АГОНИСТОВ ТРОМБОПОЭТИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ В-ХЛЛ С ИЗОЛИРОВАННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ

[1]ГКБ им. В.В. Вересаева, [2]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Изолированная тромбоцитопения при В-ХЛЛ встречается всего в 2–3% случаев и является опасным осложнением вследствие риска развития массивных кровотечений и кровоизлияний в головной мозг.

Цель работы. Показать на клиническом случае эффективность применения ромиплостима при В-ХЛЛ с изолированной тромбоцитопенией.

Материалы и методы. Пациентка Л, 69 лет, с жалобами на слабость, утомляемость, кровоточивость десен, высыпания на коже рук и ног, синяки на теле, обратилась в поликлинику в сентябре 2021 г. При обследовании в кл. ан. крови выявлены: (Tr 33x10^9/л), (Le 31x10^9/л), абс.кол.лимф. 24,4. Госпитализирована 23.09.21 г. в ГКБ им. В.В. Вересаева в отделение гематологии (гематологии и химиотерапии).В кл.ан.крови 23.09.21 г.: Le 20,5 x10^9/л, Hb 101 г/л, Tr 0x10^9/л, абс. количество лимфоцитов 15,75. ИФТ клеток крови и костного мозга. Заключение: иммунофенотип клеток лимфоидного ряда соответствует В-ХЛЛ. Миелограмма 22.09.21: тотальная (86,0%) лимфоидная инфильтрация костного мозга из малых лимфоцитов. Выполнена трепанобипсия костного мозга. Диагноз: хронический лимфоцитарный лейкоз IV ст. по Rai, С ст. по Binet. Проводилась монотерапия ритуксимабом, трансфузия тромбоконцентратом. При повторном анализе крови выявлена Tr 6 тыс. по Фонио, Le 14,3 тыс., асб. кол. лимф.6,89. Принято решение о введении ромиплостима. Отмечена динамика в виде снижения Le до 17,9 x 10^9/л, повышение Tr 60 тыс по Фонио. При 2-й госпитализации наблюдалась изолированная тромбоцитопения 8 тыс по Фонио. Было решено продолжить терапию ритуксимабом, трансфузии тромбоконцентратом, введение ромиплостима. В кл.ан.крови после проведенной терапии отмечалось повышение Tr до 60 тыс.

Результаты и обсуждение. По последним лабораторным исследованиям: как 12.11.21 г.: Le 7,1x10^9/л, Hb 121 г/л, Tr 60x10^9/л, абс. кол. лимф. 3,2; наблюдается клинико-гематологическое улучшение, качество жизни удовлетворительное, жалоб не предъявляет.

Заключение. Клинический случай демонстрирует эффективность применения ромиплостима при рисках геморрагических осложнений. Несмотря на проведенную терапию, у пациентки сохранялась изолированная тромбоцитопения при повторной госпитализации.

Виноградов А. В.[1], Литвинова Д. В.[2], Хамидуллина Л. А.[3], Сазонов С. В.[4]

МОДЕЛИРОВАНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ FLT3-ПОЗИТИВНЫХ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗОВ ВЗРОСЛЫХ К ИНГИБИТОРАМ ТИРОЗИНКИНАЗ

[1]ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», [2]ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, [3]ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени Первого Президента России Б.Н. Ельцина», [4]ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий»

Введение. Таргетная терапия в онкогематологии является одним из активно развивающихся перспективных направлений. Это обусловлено значительным прогрессом в области генетического типирования гемобластозов за счет определения генных мутаций, имеющих различное значение в их молекулярном онкогенезе. Одним из наиболее часто мутирующих при острых миелоидных лейкозах (ОМЛ) взрослых является ген FLT3, который кодирует биосинтез одноименной рецепторной тирозинкиназы. В норме ее

активация индуцирует каскад реакций, контролирующих внутриклеточные процессы. Однако при возникновении активирующих мутаций в гене FLT3 происходит их сбой, что приводит к нарушению процессов пролиферации. Согласно клиническим данным, взрослые пациенты с ОМЛ, у которых выявлены мутации FLT3, имели плохой ответ на стандартную полихимиотерапию, что требовало применения таргетных препаратов — ингибиторов тирозинкиназ. По своей структуре ингибиторы тирозинкиназ классифицируются на 5 типов, в зависимости от характера их взаимодействия с молекулярной мишенью.

Цель работы. Цель исследования — определение чувствительности FLT3-позитивных ОМЛ к ингибиторам тирозинкиназ у взрослых пациентов

Материалы и методы. Методом прямого автоматического секвенирования и полимеразной цепной реакции с последующим фрагментным анализом определен мутационный статус гена FLT3 у 100 взрослых пациентов с диагнозом ОМЛ в возрасте 18–60 лет, проходивших лечение на базе ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» и ГБУЗ СО «Центральная городская больница №7 город Екатеринбург». Для оценки чувствительности тирозинкиназ к различным типам мутаций была построена модель третичной структуры тирозинкиназы FLT3 при помощи компьютерной программы Protein Homology/AnalogY Recognition Engine 2.0.

Результаты и обсуждение. В результате исследования онкогенетически значимые мутации FLT3 определены в 20 наблюдениях, в большинстве из которых они оказались представлены внутренними тандемными дупликациями (85%). Во всех случаях с внутренними тандемными дупликациями и в одном — с несинонимичной заменой в тирозинкиназном домене (TKD) FLT3 при компьютерном моделировании была установлена чувствительность к ингибиторам тирозинкиназ типа I. В двух пробах с мутациями FLT3-TKD по позициям I827 и D835 аминокислотной последовательности, была установлена резистентность к ингибиторам тирозинкиназ типа I и чувствительность к ингибиторам типа II. При этом разница между ингибиторами I и II типа определялась структурными особенностями гибкой активационной петли, а именно — положением остатка аспартата DFG-мотива.

Заключение. Таким образом, компьютерное моделирование мутаций FLT3 при ОМЛ взрослых позволяет прогнозировать различную химиочувствительность опухолевых клеток к таргетным ингибиторам.

Виноградов А. В.[1], Зубарева А. С.[2], Резайкин А. В.[3], Константинова Т. С.[4], Сазонов С. В.[3]

ОЦЕНКА МУТАЦИОННОГО СТАТУСА ГЕНА TET2 У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ МЕТОДОМ ПРЯМОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ

[1]ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», [2]ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, [3]ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», [4]ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. Ген TET2 картирован в регионе 4q24, состоит из 11 экзонов и имеет открытую рамку считывания 6009 нуклеотидов. TET2 занимает ключевую роль в эпигенетической регуляции нормального и злокачественного кроветворения. Этот ген является одним из наиболее часто мутирующих при злокачественных опухолях миелоидной дифференцировки. Мутации в гене TET2 происходят в стволовых кроветворных клетках и выявляются при хроническом миеломоноцитарном лейкозе, миелодиспластических синдромах и острых лейкозах.

Цель работы. Провести оценку мутационного статуса гена TET2 у взрослых больных гемобластозами методом прямого секвенирования.

Материалы и методы. Исследовали 20 проб костного мозга и периферической крови больных гемобластозами, проходивших лечение в ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» и ГБУЗ СО «Центральная городская больница №7 города Екатеринбурга» и 10 проб периферической крови здоровых доноров. Возраст обследуемых варьировал от 21 года до 59 лет. Среди пациентов в 18 случаях диагноз соответствовал острому миелоидному лейкозу (ОМЛ), по 1 наблюдению — миелодиспластический синдром (рефрактерная анемия с избытком бластов — 2) и острый лимфобластный лейкоз (В II). Из лейкозных клеток выделяли тотальную РНК с последующей обратной транскрипцией и полимеразной цепной реакцией для получения кДНК. Участок кДНК, соответсвующий кодирующей последовательности экзона 11-го гена TET2 с прилегающими областями длиной 1590 п.н. исследовали на автоматическом генетическом анализаторе с использованием специально синтезированных праймеров по прямой и обратной последовательностям. Для обработки результатов прямого секвенирования использовалась программа MEGA X.

Результаты и обсуждение. В соответствии с разработанной методикой удалось определить первичную структуру кодирующей части экзона 11 гена TET2 во всех пробах. Первичная структура гена у исследованных доноров полностью совпадала с «диким типом» (GeneBank NM_001127208). В результате исследования пациентов были обнаружены два вида генетических изменений в TET2, представленных несинонимичными заменами A5284G и T5162G (во всех случаях — при ОМЛ), частота соответствовала 45,0 и 25,0%. Согласно данным литературы, транзиция A5284G, выявляется при ОМЛ, хроническом миеломоноцитарном лейкозе и других миелоидных опухолях. Трансверсия T5162G описана при Т-клеточном пролимфоцитарном лейкозе и гемангиобластоме. При этом однозначной оценки прогностического значения указанных аномалий в доступных нам источниках литературы не приводится.

Заключение. Таким образом, разработана методика и проведена оценка мутационного статуса гена TET2 на пилотной выборке образцов периферической крови больных гемобластозами и здоровых доноров методом прямого секвенирования. Необходимо проведение дальнейших исследований для оценки частоты и прогностического значения выявленных генетических изменений.

Винокурова А. Н., Ксензова Т. И., Аникина Е. В.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ С АТИПИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ ПОРАЖЕНИЯ

ГБУЗ ТО ОКБ №1, г. Тюмень

Введение. В статье представлен клинический случай фолликулярной лимфомы с атипичной локализацией поражения, описан этап дифференциальной диагностики, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования, результатов проведенной терапии.

Цель работы. Описать клинический случай фолликулярной лимфомы с нетипичной локализацией поражения.

Материалы и методы. Анализ медицинской документации.

Результаты и обсуждение. Мужчина 38 лет, считает себя больным с июня 2020 г., когда появилось небольшое образование в затылочной области с медленным темпом роста, в последующем присоединилась шейная лимфаденопатия. В январе 2021 г. выполнена биопсия шейного лимфоузла. По данным ИГХ-исследования от 02.2021 (г. Тюмень): картина диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы с иммунофенотипом первичной медиастинальной лимфомы. ПЭТ/КТ: картина повышения метаболической

активности РФП во множественных конгломератах лимфоузлов на исследованном уровне, костях скелета, в костальной плевре, правой почке, спленомегалия. Референс материала в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России от 04.2021 г. по ИГХ-исследованию: клетки диффузно-нодулярного лимфоидного инфильтрата с формированием фолликулоподобных структур экспрессируют CD20, CD10, BCL2, BCL6, HGAL, IgM, CD38. Часть клеток инфильтрата коэкспрессирует CD23. C-Myc-позитивны менее 20% опухолевых клеток. При реакции с антителами к MUMl — позитивны разрозненно расположенные крупные лимфоидные клетки с морфологией центробластов. Индекс пролиферативной активности Ki-67 30–40%. Cyclin D1-позитивны гистиоциты, лимфоидные клетки негативны. Реакция с антителами визуализирует единичные TdT-позитивные клетки. Заключение: Морфологическая картина и иммунофенотип характеризуют субстрат фолликулярной лимфомы 3А цитологический тип с диффузно-нодулярным характером роста. Госпитализирован в отделение гематологии и химиотерапии с большим опухолевым объемом с отсутствием В-симптомов. При осмотре на волосистой части головы множественные подкожные опухолевидные образования от 5 до 12 см в диаметре, плотные, безболезненные, неподвижные, синюшно-багрового цвета, деформирующие контуры головы и лица (рис. 1). В остальном без особенностей. Лабораторные данные без значимых изменений, вне поражения костного мозга. На основании полученных данных, выставлен диагноз: Фолликулярная лимфома 3А цитологический тип с поражением мягких тканей головы, лимфоузлов шейных, подмышечных, паховых, брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства, костей, костальной плевры справа, правой почки, IVA стадия, промежуточный риск по FLIPI-2. Проведено лечение: 1 R-CHOP, 5 G-CHOP с хорошим клиническим и рентгенологическим ответом в виде полной редукции опухолевого объема на коже (рис. 2). ПЭТ-КТ от 09.2021 г. — картина полного метаболического ответа.

Заключение. Таким образом, на фоне стандартной химиотерапии получен регресс множественных конгломератов с атипичной локализацией поражения, полный метаболический ответ с отсутствием очагов патологической гиперфиксации в костях скелета, костальной плевре справа, правой почке по ПЭТ/КТ. Пациент находится на динамическом наблюдении.



Рис. 1



Рис. 2

Войтко М. С.[1], Поспелова Т. И.[2], Климонтов В. В.[3], Шебуняева Я. Ю.[2], Фазуллина О. Н.[3]

ЗНАЧИМЫЕ ПРЕДИКТОРЫ СНИЖЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

[1]Новосибирский государственный медицинский университет; ГБУЗ НСО ГКБ №2, [2]Новосибирский государственный медицинский университет,
[3]Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии (филиал ИЦиГ СО РАН)

Введение. В последние годы достигнуто существенное улучшение результатов лечения пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ). Становится все более актуальным изучение осложнений химиолучевой терапии, которые могут регистрироваться не только во время лечения пациента, но и через многие годы после его окончания. Поздние осложнения противоопухолевой терапии могут затрагивать эндокринную систему. Функциональные нарушения желез внутренней секреции способны оказывать влияние и на снижение минеральной плотности костной ткани (МПК), способствовать развитию остеопороза и переломов костей. В настоящее время отсутствуют данные о структуре факторов риска формирования остеопороза у больных ЛХ.

Цель работы. Выделить значимые предикторы снижения МПК у пациентов с ЛХ в дебюте заболевания и после лечения.

Материалы и методы. В исследование включено 160 больных ЛХ после химиолучевой терапии, 60 из них были обследованы проспективно. Медиана возраста пациентов — 41 (34; 54,5) год. Контрольную группу составили 40 условно здоровых человек. Оценка МПК проводилась с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA). Концентрацию гормонов в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Выявление количественных факторов, ассоциированных с развитием остеопороза у больных лимфомой Ходжкина, проведено с помощью построения ROC-кривых с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM, США).

Результаты и обсуждение. Снижение МПК выявлено у 40,6% обследуемых пациентов с ЛХ. Определены наиболее важные и информативные клинико-гематологические и эндокринные предикторы снижения МПК у больных ЛХ: использование > 8 курсов полихимиотерапии (ОШ=7,92 (3,49–18,0), p<0,001), суммарная доза алкилирующих цитостатических препаратов ≥ 7500 мг (ОШ=2,34 (1,09–5,01), p=0,03), кумулятивная доза глюкокортикостероидов ≥ 6250 мг (ОШ=2,96 (1,15–7,62), p=0,025), суммарная доза циклофосфамида ≥ 7000 мг (ОШ=2,62 (1,01–6,80), p=0,047), возраст старше 52 лет (ОШ=114 (10,4–1277), p<0,001), концентрация ТТГ ≥ 1,95 мМЕ/л (ОШ=3,11 (1,44–6,72), p=0,004), уровень паратгормона ≥ 78,6 пг/мл (ОШ=3,95 (1,61–9,69), p=0,003), концентрация свободного Т4 < 11 пмоль/л (ОШ=3,30 (1,53–7,12), p=0,002), прогестерона в сыворотке крови ≤ 0,90 нмоль/л (ОШ=3,67 (1,46–9,24), p=0,006), ФСГ ≥ 6,95 мМЕ/мл (ОШ=3,39 (1,35–8,53), p=0,009). У больных с впервые выявленной ЛХ наиболее значимыми предикторами формирования остеопороза являются концентрация ЛДГ в сыворотке крови ≥ 593 Ед/л (ОШ=12,6 (2,21–72,0), p=0,004), СОЭ ≥ 28 мм/ч (ОШ=10,0 (1,78–51,2), p=0,009), количество лимфоцитов ≤ 21,5% (ОШ=53,7 (5,59–515), p=0,001), СРБ ≥ 7,95 мг/л (ОШ=10,0 (1,78–56,1), p=0,009), количество лейкоцитов ≥ 8,90 тыс/мкл (ОШ=38,5 (4,15–356), p=0,001), концентрация гемоглобина ≤ 122 г/л (ОШ=8,14 (1,47–45,2), p=0,02).

Заключение. Высокая распространенность остеопороза у пациентов с ЛХ диктует необходимость усовершенствования подхода к раннему скринингу и прогнозированию нарушений костного ремоделирования, что является решением важной задачи в рамках медико-социальной адаптации пациентов после химиолучевой терапии ЛХ.

Волков Н. В., Семенова А. А., Фидарова З. Т., Данишян К. И., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.

ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ATRA + ATO У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ОПЛ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Терапия острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ) третиноином и триоксидом мышьяка (ATRA-ATO) является предпочтительной в качестве первой линии терапии. Одним из специфических осложнений терапии ATRA-ATO является токсический острый панкреатит (ОП).

Цель работы. Определение предикторов развития острого панкреатита у больных ОПЛ на фоне терапии ATRA-ATO.

Материалы и методы. В исследование включено 70 больных (С 2016 по 2021 г.) с *de novo* ОПЛ, которым проводилась терапия по протоколу ATRA-ATO (НМИЦ гематологии). Среди больных — 29 мужчин и 41 женщина; медиана возраста 43 года (18–78 лет). В соответствии с классификацией ELN больные были отнесены к группе низкого (n=48, WBC<10x10^9/л) и высокого риска (n=22, WBC>10x10^9/л). В течение терапии скончалось 7 (10%), 6 пациентов умерло в индукции, все они исходно были отнесены к группе высокого риска. Дифференцировочный синдром (ДС) диагностирован в соответствии с клиническими рекомендациями лечения ОПЛ от 2020 г. Острый панкреатит диагностировали на основании наличия двух из трех критериев: клинические проявления, увеличение активности панкреатических ферментов (α-амилаза, липаза, диастаза) более чем в 3 раза от лабораторной нормы, наличия характерных изменений методами визуализации (УЗ, КТ, МРТ).

Результаты и обсуждение. У 17 (24,3%) пациентов в течение терапии развился острый панкреатит, 3 (17,6%) пациентов умерли, при этом ОП не являлся причиной смерти. Все случаи острого панкреатита были диагностированы на индукционном этапе. Медиана сроков развития ОП составила 10 (0–35) дней. Наиболее часто ОП развивался с 7 по 13-й день терапии (n=11, 64,7%). У 10 (58,8%) из 17 пациентов в связи с ОП проводилась коррекция терапии ATRA-ATO: снижение доз АТО (n=4), отмена АТО (n=1), отмена ATRA (n=2), снижение доз ATRA и отмена ATRA (n=1), приостановление терапии ATRA-ATO (n=2). Все 10 пациентов живы и у них достигнута ремиссия. У 3 умерших пациентов с ОП коррекция терапии не проводилась. У женщин вероятность развития ОП на фоне терапии ATRA + АТО выше, чем у мужчин (ОШ 2,904; ДИ95% 0,8682–8,869). В группе высокого риска ОП развился у 8 (36,4%) из 22 больных, в группе низкого риска 9 (18,75%) из 48. Кумулятивная частота развития ОП в группе ОПЛ высокого риска составила 41,1±11,2%, в группе низкого риска 18,8±5,6% (рис.). Полученные различия статистически достоверны (p=0,04). Вероятность развития ОП в группе высокого риска выше в 2,5 раза (ОШ 2,476: ДИ 95% 0,8423–7,203). В группе больных с диагностируемым ДС (n=21 (70%)) риск возникновения панкреатита в 2,1 раза выше, чем без ДС (ОР 2,074: ДИ 95% 0,9232–4,496). У 3 из 6 умерших на этапе индукции пациентов присутствовали клинико-лабораторные признаки ОП. Таким образом, риск смерти в индукции у больных ОПЛ высокого риска с ОП выше в 1,75 раза, чем у пациентов без ОП (ОР 1,75: ДИ 95% 0,4741–6,181, p=0,42).

Заключение. Предикторами развития ОП у пациентов с ОПЛ на фоне терапии ATRA + АТО являются женский пол, группа высокого риска, развитие ДС. В свою очередь, развитие ОП у пациентов с ОПЛ высокого риска является неблагоприятным фактором ранней летальности.

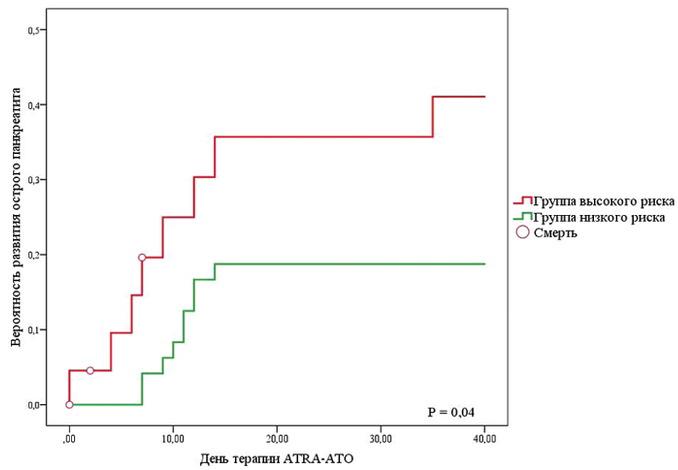


Рис. Вероятность развития ОП в зависимости от группы риска ОПЛ

Волкова С. А.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДАРАТУМУМАБА ПО ПРОГРАММЕ 14 ВЗН В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНО/РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ (РРММ) В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Введение. В лечении РРММ достигнут значительный прогресс благодаря разработке и внедрению различных классов противоопухолевых препаратов и трансплантационных технологий. Включение с 2020 г. моноклонального антитела анти-CD38 в перечень препаратов программы 14 ВЗН дало возможность «нового» лечения для пациентов с рефрактерностью к бортезомибу и леналидомиду в амбулаторных условиях, максимально приближенных к дому. Это стало актуально в новых условиях пандемии ковид-19.

Цель работы. Представить опыт и результаты применения даратумумаба в реальной клинической практике по программе 14 ВЗН с апреля 2020 г. в Нижегородской области.

Материалы и методы. Данные о применения даратумумаба получены в процессе работы в комиссии министерства здравоохранения Нижегородской области по систематизации обеспечения граждан с заболеваниями крови лекарственными препаратами, а также при непосредственном ведении и консультировании пациентов, получающих лечение данным препаратом. Даратумумаб был применен у 27 пациентов: М — 4, Ж — 23 — с двойной рефрактерностью к бортезомибу и леналидомиду. Характеристика пациентов на момент установления диагноза ММ: возраст от 39 до 69 лет, медиана 59 лет, тип секреции: IgG у 15 (k-11, λ-4), IgA у 6 (k-3, λ-3), белок Бенс Джонса у 4, СЛЦ — у 1, не секретирующей — у 1. Стадия заболевания 2А была у 15, 3А у 5, 3Б — у 7 пациентов, четверо пациентов получали хронический гемодиализ с момента установления диагноза. Количество линий терапии до даратумумаба было от 2 до 7, медиана 4. У 5 пациентов в анамнезе имела место ауто-ТГСК.

Результаты и обсуждение. Лечение даратумумабом по программе 14 ВЗН было начато с апреля 2020 г. с постепенным включением 27 пациентов: М — 4, Ж — 23, в возрасте на момент начала терапии данным препаратом от 40 до 74 лет, медиана 64 года. Длительность заболевания с начала первой линии терапии была от 6 до 155 мес., медиана 52 мес. В условиях дневного стационара лечение получили 11 из 27 человек. Оставшиеся 16 пациентов вводили препарат в круглосуточном стационаре. У 12 человек госпитализация в круглосуточный стационар осложнилась развитием инфекции SARS-CoV-2, закончившейся летальным исходом у 4 пациентов. Длительность лечения даратумумабом составила от 1,5 до 19,5 мес., медина 10 мес. На момент анализа терапию даратумумабом продолжают 16 пациентов с достижением ПО у 4, частичного ответа у 12 пациентов. Завершили лечение 11 человек: 1 — вследствие трансфузионной реакции на первом введении,

3 — по причине прогрессии заболевания с переводом на другое лечение, 3 — умерли от активной миеломы до получения значимого ответа на даратумумаб и 4 — умерли на фоне ковид-19.

Заключение. Лечение даратумумабом оказалась эффективным в увеличении продолжительности жизни с достижением значимого ответа на лечение у тяжелой, сильно предлеченой категории пациентов. Доступность препарата в рамках программы 14 ВЗН позволила проводить лечение, в том числе и на койках дневного стационара, максимально приближенного к месту жительства пациента.

Волкова С. А.

ИБРУТИНИБ В ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С В-ХЛЛ/ЛМЛ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Введение. Ибрутиниб — первый зарегистрированный в РФ в 2015 г. и единственный иТКБ, доступный для приема 1 раз в день в амбулаторных условиях, показавший преимущества по сравнению с иммунохимиотерапией (ИХТ) у пациентов с рефрактерно рецидивирующим (Р/Р) В-ХЛЛ/ЛМЛ, а также при назначении его в первой линии у пациентов с критериями для начала лечения при наличии и без неблагоприятных генетических маркеров заболевания.

Цель работы. Представить опыт применения ибрутиниба в реальной клинической практике в амбулаторных условиях с 2015 г. в Нижегородской области

Материалы и методы. Данные о применении ибрутиниба представлены на основании сведений о пациентах, получаемых при работе комиссии министерства здравоохранения Нижегородской области по систематизации обеспечения граждан с заболеваниями крови лекарственными препаратами, а также по результатам лечения и консультировании пациентов, получающих лечение ибрутинибом. С 2015 по 11.2021 г. ибрутиниб для амбулаторного лечения был назначен 24 пациентам (М — 15, Ж — 9) в возрасте на момент начала терапии от 49 до 72 лет, медиана возраста 61 год. У 10 (42%) имела место del17p. Один пациент с del17p начал лечение в 1-й линии, 23 (96%) получили лечение при Р/Р течении В-ХЛЛ/ЛМЛ. Длительность с момента установления диагноза до начала терапии ибрутинибом составила от 9 до 191 мес., медиана 84 мес. Количество предшествующих линий терапии (ритуксимаб, флударабин, бендамустин содержащих) у 22 и лейкеран у 1-й пациентки: от 1 до 7, медиана — 3 линии терапии. В таблице представлены данные о пациентах, начавших и завершивших лечение ибрутинибом с 2015 по 11.2021.

Результаты и обсуждение. Длительность обеспечения ибрутинибом составила от 1 до 67 мес., медиана 17 мес. Никому препарат не был отменен по причине непереносимости или токсичности. Полный ответ получен у 7 пациентов без del 17p, терапия от 31 до 67 мес., медиана 46 мес., частичный ответ — у 6 (4 с del17p), терапия от 5 до 28 мес., медиана — 22 мес., улучшение у 5 (3 с del 17p) терапия от 4 до 12 мес., медиана 7 мес. У 4 (3 с del17p) ответ оценить невозможно из-за короткого периода лечения от 1 до 4 мес., медиана — 2 мес. На момент анализа живы 15 (62,5%) человек, из них 6 (42%) с del17p: 14 продолжают лечение ибрутинибом, 1 — венетоклаксом. Причины завершения терапии ибрутинибом: прогрессия заболевания — 4 (3 из них были переключены на венетоклакс), смерть в период терапии — 2, смерть от 2-й опухоли — 1, смерть, ассоциированная с COVID-19 инфекцией — 3.

Заключение. Терапия ибрутинибом показала себя, как терапия «спасения» у пациентов с неблагоприятными вариантами заболевания и крайне предлеченных. Несмотря на некоторое увеличение применения ибрутиниба в 2021 г., региональные ресурсы имеют ограниченные возможности назначения препарата для «спасения», продления жизни относительно молодым пациентам, имеющим прямые противопоказания к ИХТ. Реальный прогресс в доступности терапии ибрутинибом, а следовательно, и в общей выживаемости больных с В-ХЛЛ/ЛМЛ представляется возможным при включении иТКБ в программы федерального финансирования.

Таблица. Данные о пациентах, получивших лечение ибрутинибом с 2015 по 11.2021

Год	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Включены на лечение, n /с del17p, n (%)	2/1 (50)	3	1	2	5/2 (40)	3/2 (67)	8/4 (50)
Продолжают лечение на 25.11.2021 n/ с del 17p, n (%)	0	0	1	1	3/0	1/1 (100)	8/4 (50)
Завершили лечение из числа включенных, n	2	3	0	1	0/2		
Причины:							
Прогрессия заболевания (ПЗ), n (дата)	0/1 (12.2016)						
ПЗ, перевод на венетоклакс n (дата)		1 (03.2019)			2 (05.2020, 07.2021)		
Смерть, связанная с COVID-19, n (дата)	1/0 (10.2020)	1 (06.2021)		1 (12.2020)			
Смерть от 2-й опухоли n (дата)		1 (05.2017)					
Смерть в период терапии n (дата)						1/1 (12.2020 /04.2020)	

Волчёнков С. А., Филатова Л. В., Зюзгин И. С., Любимов С. В., Ишматова И. В., Зверькова А. А., Елхова С. С.

ВЛИЯНИЕ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТА НА УСПЕХ МОБИЛИЗАЦИИ CD34⁺ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова

Введение. Высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток (ауто-ТГСК) является эффективным методом лечения рецидивов и первично-рефрактерных форм лимфомы Ходжкина. По данным Европейского общества трансплантации костного мозга (EBMT), в 2018 году выполнены 22 806 ауто-ТГСК, а в 2019 году — уже 23 945 ауто-ТГСК. Адекватная мобилизация стволовых клеток крови (СКК) и сбор имеют важное значение для успешной ауто-ТГСК. Одним из возможных факторов, влияющих на мобилизацию СКК в периферическую кровь, является нутритивный статус пациента.

Цель работы. Оценить влияние нутритивного статуса пациента на успех мобилизации CD34⁺ в периферическую кровь.

Материалы и методы. В рамках исследования проанализированы данные историй болезни 88 пациентов с лимфомой Ходжкина, которые в период с 2018 по 2020 год получили высокодозную химиотерапию с ауто-ТГСК. Пациенты были разделены на 3 группы: с нутритивной недостаточностью (индекс массы тела (ИМТ) менее 20), пациенты с нормальным ИМТ (20–25) и пациенты с избыточной массой тела (ИМТ более 25). Основными оценочными точками стали: медиана продолжительности мобилизации СКК, количество CD34⁺ в периферическй крови до процедуры лейкоцитафереза, количество CD34⁺ в лейкоконцентрате. Для определения статистической значимости разницы между группами пациентов был использован t-тест.

Результаты и обсуждение. В группе пациентов с недостаточностью оказалось 27 пациента, медиана продолжительности мобилизации составила 13 дней, среднее количество CD34⁺ в периферической крови составило $56{,}8 \times 10^6$/л, среднее количество собранных CD34⁺ клеток составило 6,7 млн/кг. Среди 36 пациентов без дефицита массы тела и в отсутствие избыточной массы тела

медиана мобилизации составила 13 дней, среднее количество $CD34^+$ в периферической крови составило 72,8x10^6/л, среднее количество собранных $CD34^+$ клеток составило 6,9 млн/кг. Также в исследовании были проанализированы пациенты с избыточной массой тела (n=25): медиана продолжительности мобилизации составила 14 дней, среднее количество $CD34^+$ в периферической крови составило 105,4x10^6/л, среднее количество собранных $CD34^+$ клеток составило 8,5 млн/кг МТ. При сравнительном анализе с использованием t-теста Стьюдента, достоверной статистически значимой разницы между показателями выявлено не было (p>0.05).

Заключение. Полученные данные показывают, что нутритивный статус пациента не может быть предиктивным фактором плохой мобилизации СКК в периферическую кровь у пациентов с лимфомой Ходжкина и не является лимитирующим фактором при подготовке к лейкоцитаферезу СКК.

Воронцова А. А., Жилова М. Б.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФОТОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ГРИБОВИДНЫМ МИКОЗОМ: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО НЕРАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России

Введение. Существует необходимость оптимизации применения УФВ-311 нм и ПУВА-терапии у больных грибовидным микозом — определение продолжительности курса, количества сеансов в неделю и режима дозирования облучения.

Цель работы. Оценить влияние продолжительности курса фототерапии на ее эффективность у больных грибовидным микозом.

Материалы и методы. Сравнительное, нерандомизированное исследование эффективности фототерапии у больных грибовидным микозом на ранних стадиях. Оценка эффективности УФВ-311 нм и ПУВА-терапии проводилась с использованием индекса BSA (площадь поражения кожных покровов) и модифицированной шкалы оценки тяжести поражения кожи mSWAT, а также по критериям, предложенным Международным обществом по лимфомам кожи (ISCL), Европейской организации по изучению и лечению рака (EORTC) и Американским консорциумом по кожным лимфомам (USCLC).

Результаты и обсуждение. В исследование включены 20 больных грибовидным микозом на ранних стадиях (IA-IIA), 10 из которых получали лечение УФВ-311 нм, 10 — ПУВА-терапию. Выявлена сильная корреляционная связь между продолжительностью терапии УФВ-311 нм с дельтой mSWAT (R=0,90; p=0,038) и дельтой BSA (R=0,90; p=0,038), в то время как в группе ПУВА-терапии подобной связи обнаружено не было (mSWAT (R=-0,24; p=0,527); BSA (R=-0,09; p=0,823)). При сравнении эффективности терапии между группой лечения УФВ-311 нм и ПУВА-терапии, дельта mSWATи BSA к 20-й процедуре, дельта mSWAT и BSA после завершения терапии статистически значимо не различались между группами УФВ-311 нм и ПУВА. В группе УФВ-311 нм к 20-й неделе терапии у 80% больных была достигнута стабилизация заболевания, у 20% — частичная ремиссия; по завершении терапии у 20% сохранялась стабилизация заболевания, у 60% больных наблюдалась частичная ремиссия, у 20% больных удалось достичь полной ремиссии заболевания. В группе ПУВА-терапии к 20-й неделе стабилизация заболевания наблюдалась у 44,5% больных, частичная ремиссия у 55,5% больных; к концу терапии полной ремиссии достигло 11,2%, остальные 88,8% достигли частичной ремиссии. Таким образом, общий ответ, включающий в себя полную и частичную ремиссию, составил 80% в группе УФВ-311 нм и 100% в группе ПУВА-терапии.

Заключение. По предварительным данным, в группе УФВ-311 нм выявлена статистически значимая взаимосвязь между числом процедур и эффективностью терапии. Увеличение числа процедур ПУВА-терапии (после 20) не приводит к статистически значимому увеличению эффективности лечения.

Воропаева Е. Н.[1], Поспелова Т. И.[2], Карпова В. С.[3], Агеева Т. А.[2], Максимов В. Н.[1], Колесникова М. А.[4], Рзаев Д. А.[5], Ступак В. В.[6]

МУТАЦИОННЫЙ СТАТУС ДИФФУЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ С РЕЦИДИВАМИ В ЦНС

[1]НИИ терапии и профилактической медицины — филиал Института цитологии и генетики СО РАН, [2]ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, [3]ЧУЗ КБ «РЖД-Медицина», [4]ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №2», [5]ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии», [6]ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения РФ

Введение. Молекулярно-генетические подходы могут способствовать улучшению разделения пациентов с лимфомами на подгруппы риска поражения центральной нервной системы (ЦНС) и разработке подходов к целенаправленной терапии опухоли.

Цель работы. Проанализировать мутационный профиль диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) с рецидивами в ЦНС, полученный с применением методов высокопроизводительного секвенирования, по собственным данным и результатам анализа CBioPortal for Cancer Genomics database.

Материалы и методы. Диагностические FFPE-блоки (n=9) биоптатов опухоли больных ДВККЛ с рецидивом в ЦНС использовались для выделенная геномной ДНК, приготовления и обогащения библиотек и полноэкзомного секвенирования на аппарате HiSeq 1500 со средней глубиной прочтений 100x. Полученные данные пропущены через биоинформационную платформу для аннотирования, идентификации мутаций и оценки их функционального эффекта. Из CBioPortal for Cancer Genomics database для анализа выделены случаи с поражением ЦНС в рецидиве заболевания (n=48) и без вовлечения ЦНС (n=355).

Результаты и обсуждение. Основными типами нарушений, выявленными в группе собственного исследования, являлись: мутации в генах NF-kB — 6/9 (MYD88, NOTCH1, CARD11 и CD79B) и JAK-STAT сигнальных путей — 5/9 (PIM1 и STAT6), генах системы ремоделирования хроматина — 5/9 (ARID1A, SMARCA4 и KMT2D) и гене TP53 — 3/9 образцов. Результаты эксперимента согласуются с данными анализа CBioPortal for Cancer Genomics database, согласно которым значимые различия в частоте мутаций между выборками с поражением ЦНС в рецидиве и без вовлечения ЦНС были получены по генам MYD88, PIM1, CD79B, INO80 и ARID1A (p=0,019, p=0,025, p=0,043, p=0,028 и p=0,040 соответственно). Тенденция к различиям была получена для мутаций SMARCA4 (p=0,087). Сравнение частоты мутаций в зависимости от молекулярного подтипа опухоли согласно данным, представленным в анализируемой базе, показало, что преобладанием среди случаев ДВККЛ с поражением ЦНС подтипа опухоли из активированных В-клеток можно объяснить лишь сочетаемость и высокую частоту мутаций в MYD88, PIM1 и CD79B. Мутации INO80, ARID1A и SMARCA4 встречались с близкой частотой при молекулярных вариантах лимфомы, независимо друг от друга и редко сочетались с мутациями в генах MYD88, PIM1 и CD79B. Они были выявлены достоверно чаще в группе ДВККЛ с поражением ЦНС в рецидиве (29,2% случаев против 14,4% (p=0,009)) в группе ДВККЛ без вовлечения ЦНС.

Заключение. Гены INO80, ARID1A и SMARCA4 являются ключевыми функционально-структурными единицами белковых комплексов системы ремоделирования хроматина. В литературе описан ряд молекулярных механизмов их потенциального

участия в процессах лимфомогенеза и вовлечения в опухолевый процесс ЦНС. Частота мутаций ARID1A и SMARCA4 может превышать 17% при другом агрессивном варианте неходжкинских лимфом с высокой частотой вовлечения в опухолевый процесс ЦНС — лимфоме Беркитта. Требуется уточнение молекулярных механизмов участия INO80, ARID1A и SMARCA4 в патогенезе поражения ЦНС при лимфоме и определение их возможного терапевтического потенциала.

Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № АААА-А17-117112850280-2.

Воропаева Е. Н.[1], Поспелова Т. И.[2], Лызлова А. А.[3], Максимов В. Н.[1], Нечунаева И. Н.[4]

МУТАЦИИ В «ГОРЯЧИХ ТОЧКАХ» ГЕНОВ DNMT3A, FLT3 И NPM1 У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ МИЕЛОИДНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ: ДАННЫЕ CBIOPORTAL FOR CANCER GENOMICS DATABASE И СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

[1]НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ИЦиГ СО РАН, [2]ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, [3]ГБУЗ НСО «Городская новосибирская областная клиническая больница», [4]ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №2»

Введение. Мутации в «горячих точках» генов DNMT3A, FLT3 и NPM1 являются драйверными для развития острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), имеют прогностическое значение и учитываются при принятии терапевтических решений. Распространенность данных мутаций у пациентов с лейкозами в разных регионах России мало изучена.

Цель работы. Определить частоту и спектр мутаций в «горячих точках» генов DNMT3A, FLT3 и NPM1 у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) — жителей г. Новосибирска и сравнить их с отечественными данными и данными CBioPortal for Cancer Genomics database.

Материалы и методы. Исследовали образцы костного мозга и периферической крови 61 пациента с ОМЛ Городского гематологического центра г. Новосибирска. Детекцию мутаций проводили в два этапа: скрининг осуществляли методами ПЦР-ПДРФ (для мутаций DNMT3A c.882 и FLT3-TKD c.835) и ПЦР с фланкирующими праймерами (для мутаций FLT3-ITD c.573 — c.613 и NPM1 W288Cfs*12), а подтверждение — методом прямого капиллярного секвенирования. Полученные результаты сравнивали с данными по частоте и спектру мутаций в анализируемых участках генов у взрослых больных ОМЛ, представленными в литературе и CBioPortal for Cancer Genomics database (n=762).

Результаты и обсуждение. В группе исследования частота мутаций в изученных «горячих точках» гена FLT3 составила 12/61 (19,7%), из них в трети образцов выявлялись мутации c.835. Таким образом, частота FLT3-TKD c.835 составила 4/61 (6,5%), что соответствовало частоте данной мутации в отечественной литературе (около 5%) и анализируемой базе данных (44/762 (5,8%), p=0,802). Однако в CBioPortal for Cancer Genomics database преобладающим типом замены являлась p.D835Y — 24/44 (54,5%), p.D835H составляла 11/44 (25%) случаев. В проанализированной нами когорте больных p.D835H преобладала и была выявлена у трех, а p.D835Y у одного пациента. Остальные случаи выявления мутаций в гене FLT3 в группе исследования приходились на FLT3-ITD — 8/61 (13,1%), что занимало промежуточное положение между данными по частоте мутаций данного типа в отечественных публикациях (около 20%) и сведениями из CBioPortal for Cancer Genomics database (75/762 (9,8%), p=0,415). Частота NPM1 W288Cfs*12 в группе исследования составила 9/61 (14,8%), преобладающей была вставка типа A (7/9 (77,8%) случаев), что согласуется с международными данными, представленными в CBioPortal for Cancer Genomics database, где частота мутации W288Cfs*12 составляет 133/762 (17,4%), p=0,592). Мутация в «горячей точке» гена DNMT3A p.R882H была выявлена в одном образце, что составило 1,6%, и было значимо ниже данных, представленных в CBioPortal for Cancer Genomics database (95/762 (12,5%, p=0,012).

Заключение. Впервые получены данные о частоте и спектре мутаций в «горячих точках» генов DNMT3A, FLT3 и NPM1 у больных ОМЛ — жителей г. Новосибирска. Сравнительный анализ полученных частот с отечественными данными и данными CBioPortal for Cancer Genomics database показывает, что изученные характеристики могут меняться в зависимости от исследуемой популяции.

Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № АААА-А17-117112850280-2.

Выборных Д. Э., Федорова С. Ю., Гемджян Э. Г.

ДЕЛИРИОЗНЫЕ РАССТРОЙСТВА СОЗНАНИЯ ПРИ ТЯЖЕЛЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Во время стационарного лечения пациентов с заболеваниями крови (ЗСК) могут возникать тяжелые неврологические осложнения (ТНО), которые в некоторых случаях сопровождаются развитием делирия.

Цель работы. Определить особенности делириозных нарушений сознания, формирующихся у больных с ЗСК и ТНО.

Материалы и методы. В это исследование вошли 34 пациента (с диагнозами: лимфопролиферативные новообразования — 67,7%, миелоидные новообразования — 26,5%, другие ЗСК — 5,9%), у которых развились ТНО (состояния, требующие терапии в условиях ОРИТ): эпилептический припадок (50,0%, n=17), ишемический инсульт (20,6%, n=7), геморрагический инсульт (17,6%, n=6) и менингоэнцефалит (11,8%, n=4), 14 мужчин и 20 женщин, средний возраст 39 лет. При неврологическом обследовании проводилась оценка функционирования центральной и периферической нервной системы. При наличии соответствующих показаний выполнялись: электроэнцефалографическое исследование, компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография головного мозга.

Результаты и обсуждение. У 7 больных (20,6%) ТНО сопровождались развитием делириозного помрачения сознания. В 2 случаях делириозное помрачение сознания сопровождало развитие эпилептических припадков, по 2 случая — геморрагического

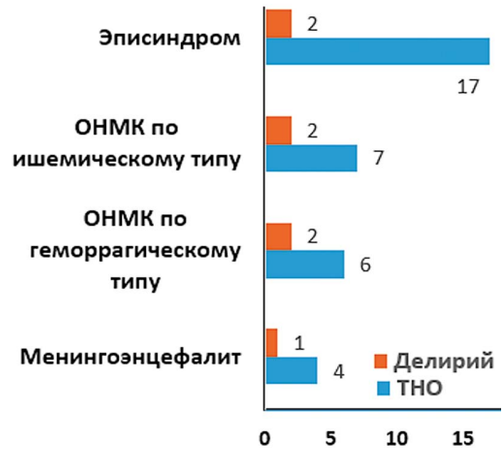


Рис. Развитие делирия при ТНО

и ишемического инсультов, в 1 случае — менингоэнцефалита (рис.). В случаях эпиприпадков делирий носил характер гипоактивного развернутого психоза, характеризующегося развитием спутанности сознания, обманов восприятия (зрительных и слуховых) преимущественно бытового содержания. Галлюцинаторные расстройства носили фрагментарный характер. Такие нарушения сопровождались психомоторным возбуждением, ограничивающимся пределами постели. У остальных пациентов делирий носил характер редуцированного психотического состояния. В клинической картине доминировали явления раздражительной слабости, кратковременные эпизоды повышенной возбудимости, сменяющиеся длительными периодами истощаемости. В некоторых случаях отмечались явления астенического ментизма с потоком образных представлений и грубым нарушением функции внимания. Из 7 пациентов, у которых развились делирии, 3 умерли в ОРИТ, а у 4 зафиксировано крайне тяжелое состояние.

Заключение. Делириозные расстройства сознания, сопровождающие ТНО, имеют редуцированную форму, что затрудняет их распознавание и может усугублять течение неврологических осложнений ЗСК.

Габдулхакова А. Х., Минаева Н. В., Шерстнев Ф. С., Трегубова Е. В., Рыболовлева Т. Н.

ДИНАМИКА УРОВНЯ СВОБОДНОЙ ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ ДНК У ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУН «КНИИ ГиПК ФМБА России»

Введение. Свободно циркулирующая ДНК (сцДНК) представляет собой комплекс двухцепочечных низкомолекулярных участков геномной ДНК, не связанных с клетками. Она определяется в крови и других биологических жидкостях организма. У здоровых лиц концентрация сцДНК в крови колеблется от 0 до 100 нг/мл. Изменение содержания фрагментов циркулирующей ДНК используется для оценки степени повреждения органов и тканей. Повышение уровня сцДНК при злокачественных новообразованиях является косвенным признаком наличия опухолевого процесса и/или прогрессии заболевания. Открытие феномена нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET) как особой сети, состоящей из сцДНК с интегрированным в нее содержимым гранул нейтрофилов, изменило существующие концепции иммунологии. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) напрямую влияет на способность гранулоцитов высвобождать NET, что сопровождается изменением числа иммунокомпетентных клеток, профиля цитокинов и ответа со стороны клеточного иммунитета.

Цель работы. Оценить динамику концентрации сцДНК у доноров гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в процессе мобилизации клеточного материала Г-КСФ, апробировать способ выделения и определения концентрации данного маркера в сыворотке крови.

Материалы и методы. Исследованы образцы периферической крови 42 доноров аллогенных ГСК до введения Г-КСФ и в день первого афереза клеток (на четвертые сутки введения Г-КСФ). Возраст обследованных — от 15 до 53 лет (медиана — 32,5 года). Из них 24 (57%) — мужчины и 18 (43%) — женщины. Выделение сцДНК проводили из сыворотки крови комплектом реагентов «SileksMagNA-Direct» (ООО «Силекс», Россия) на магнитных частицах. Концентрацию сцДНК определяли с помощью набора для количественной и качественной оценки геномной ДНК человека «QuantumDNA» (ЗАО Евроген, Россия). Статистическую значимость различий количественных показателей оценивали с использованием критерия Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение. Медиана концентрации сцДНК в сыворотке крови доноров до введения Г-КСФ составила 2 нг/мл (от 0 до 12 нг/мл), в день первого афереза клеток — 12,5 нг/мл (от 2 до 69 нг/мл). При сравнении двух групп получено значение критерия U=32, p<0,001. Выявлены статистически значимые различия концентрации сцДНК между группами доноров ГСК до и после введения Г-КСФ.

Заключение. Мобилизация ГСК у доноров клеточного трансплантата с помощью Г-КСФ сопровождается ростом концентрации сцДНК. Апробирована методика выделения и количественного определения сцДНК с целью её дальнейшего использования у пациентов с заболеваниями системы крови.

Габеева Н. Г.[1], Королева Д. А.[1], Татарникова С. А.[1], Бадмажапова Д. С.[1], Беляева А. В.[1], Смирнова С. Ю.[1], Никулина Е. Е.[1], Смольянинова А. К.[1], Гармаш А. С.[1], Лапин В. А.[2], Судариков А. Б.[1], Ковригина А. М.[1], Звонков Е. Е.[1]

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ ЛИМФОМЫ ПО ПРОТОКОЛУ «ПМЛ-19»

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница»

Введение. С учетом данных, полученных при выполнении протокола «ПМЛ-16», был разработан и применялся протокол «ПМЛ-19», который включал в себя следующие модификации: количество курсов сокращено до 4 (2 NHL-BFM-90 + 2 R-EPOCH); У больных с экспрессией опухолевыми клетками белка MUM1 в программу включен леналидомид (рис. 1).

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность нового протокола «ПМЛ-19». Сравнить возможности ПЭТ-КТ и детекции свободной опухолевой ДНК (соДНК) для оценки ремиссии у больных ПМЛ.

Материалы и методы. С июля 2019 по сентябрь 2021 год в исследование были включены 15 больных ПМЛ; средний возраст 32 г; М/Ж=6/9; стадия >I у 9 (60%); «bulky disease» у 10 (66%) больных; экспрессия MUM1 у 15 (100%). Протокол ПМЛ-19 включал 4 курса ХТ: в фазе индукции ремиссии — 2 блока (А и В) R-mNHL-BFM-90, и в фазе консолидации — 2 курса R-EPOCH без эскалации доз. Все больные получали леналидомид в дозе 25 мг в сутки с 1-го по 10-й день каждого курса (рис. 1). Исследование ПЭТ-КТ и свободно циркулирующей опухолевой ДНК (соДНК) плазмы крови проводилось до начала, после индукции и через месяц после завершения терапии. Наличие клональных реаранжировок по генам Ig в свободно циркулирующей ДНК плазмы крови, которые соответствовали выявленным в опухолевом материале, расценивали как наличие соДНК.

Результаты и обсуждение. Лечение по протоколу ПМЛ-19 закончено у всех 15 больных. У 14 (93%) пациентов программа

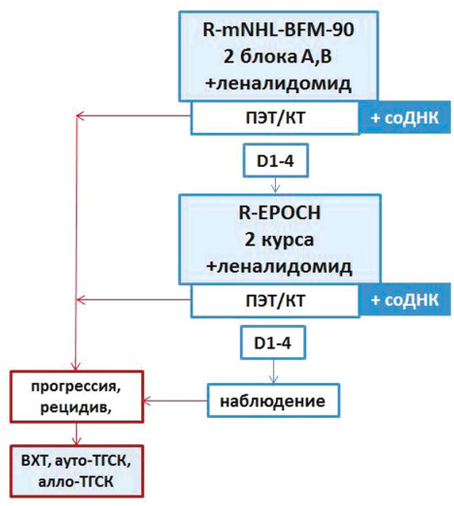


Рис. 1.

выполнена полностью; 1 пациенту было проведено только 3 курса в связи с развитием длительной тромбоцитопении после курса R-EPOCH. После окончания терапии у 11 (73%) больных была достигнута ПЭТ негативная ремиссия (D1–3 балла); у 4 (27%) сохранялась метаболическая активность (D4–5 баллов). Исследование соДНК было выполнено 11 больным. После индукции ремиссии соДНК плазмы крови не определялась у 9 (82%), после окончания терапии — у всех 11 (100%) больных. Важно отметить, что полная элиминация соДНК в результате терапии произошла в том числе у тех 4 больных, у которых не была достигнута ПЭТ-негативная ремиссия. В ходе дальнейшего наблюдения через 3, 6 и 12 месяцев у всех 4 пациентов уровень метаболической активности снизился до физиологического. При среднем сроке наблюдения 19 мес. (3—31) все 15 (100%) больных живы в ремиссии заболевания. (рис. 2).

Заключение. Новый протокол ПМЛ-19 с деэскалацией количества курсов и интеграцией леналидамида продемонстрировал высокую эффективность у больных ПМЛ. соДНК в качестве молекулярного маркера ремиссии у больных ПМЛ является надежным маркером достижения полной ремиссии.

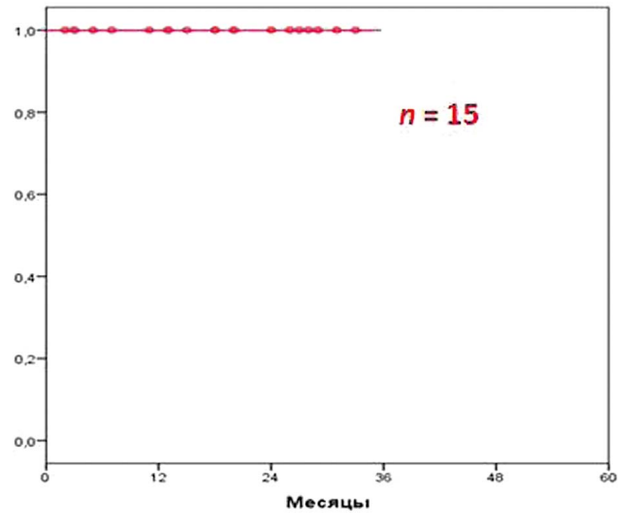


Рис. 2

Гавриленко А. Н., Маркелов В. В., Волков Н. П., Шмидт Д. И., Полушин А. Ю., Скиба Я. Б., Стельмах Л. В., Кондакова Е. В., Попова М. О., Лепик К. В., Михайлова Н. Б., Кулагин А. Д.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИВОЛУМАБА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНЫМИ/РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ЛИМФОМАМИ С ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. Первичная лимфома центральной нервной системы (ПЛЦНС) и первичная тестикулярная лимфома (ПТЛ) характеризуются увеличением числа копий локуса 9p24, что приводит к повышению экспрессии PD-L1. Chapuy et al. (Nat. Med 2018), продемонстрировали, что в большинстве случаев системная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) с вовлечением ЦНС или яичка относится к C5 подтипу, характеризующемуся мутационным профилем схожим с ПЛЦНС и ПТЛ. Поэтому в настоящий момент использование анти PD-1 моноклонального антитела ниволумаба (ниво) может рассматриваться как потенциальный вариант терапии лимфом с вовлечением ЦНС.

Цель работы. Оценить эффективность применения ниво у пациентов с рефрактерными и/или рецидивирующими (р/р) ПЛЦНС и вторичными лимфомами ЦНС (ВЛЦНС).

Материалы и методы. В анализ включено 17 пациентов с р/р лимфомами ЦНС которые с 2017 по 2021 г. получали лечение ниво. Пациенты с ПЛЦНС составили 65% (n=11), со ВЛЦНС — 29% (n=5), с ПТЛ с вовлечением ЦНС — 8% (n=1). ДВККЛ была единственным гистологическим вариантом при ПЛЦНС/ПТЛ и ВЛЦНС. Медиана возраста на момент начала терапии ниво в группе ПЛЦНС/ПТЛ — 51 (28–66) год, в группе ВЛЦНС — 41 (20–58) год. Медиана количества предшествующих линий терапии равнялась 1 (1–6) и 2 (1–2) у пациентов с ПЛЦНС/ПТЛ и ВЛЦНС соответственно. Медиана количества циклов ниво у пациентов с ПЛЦНС/ПТД — 7 (1–23), у пациентов с ВЛЦНС — 8 (2–13). Перед инициацией терапии ниво у всех пациентов отмечалось наличие активного заболевания. Положительная экспрессия PD-1/PD-L1 клетками опухоли или микроокружения была зарегистрирована у 42% (n=5) пациентов с ПЛЦНС/ВТЛ, у 40% (n=2) с ВЛЦНС. Оценка ответа проводилась согласно критериям Abrey et al., 2005.

Результаты и обсуждение. Ниво в мототерапии (n=11) или в комбинации с ритуксимабом (n=1) применялся в качестве второй или последующей линии терапии у 12 пациентов с ПЛЦНС/ПТЛ. Объективный ответ (ОО) после терапии ниво был достигнут у 75% (n=9) пациентов, полный ответ (ПО) — у 58% (n=7). У одного пациента ответ не оценивался, и он ожидает рестадирования . При медиане наблюдения 19,4 (0,4–46,4) мес. 2-летняя общая (ОВ) и беспрогрессивная выживаемость (ВБП) составили 58,9 и 46,8% соответственно. Медиана ВБП составила 18,1 мес. После терапии ниво аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) была проведена у 2 пациентов с ПО и ЧО. Среди пациентов со ВЛЦНС ниво во второй или последующей линии терапии применялся в монотерапии у 80% пациентов (n=4), в комбинации с химиотерапией — у 20% (n=1). ОО был зарегистрирован у 60% (n=3) пациентов, ПО — у 20% (n=1). При медиане наблюдения 32 (8,3–35,3) мес. 2-летняя ОВ и ВБП составили 60 и 60%. Ауто-ТГСК в дальнейшем получил 1 пациент с ЧО. В обеих группах терапия ниво переносилась удовлетворительно и не сопровождалась нежелательными явлениями 3–4-й степени тяжести.

Заключение. Применение ниво у пациентов с р/р лимфомами ЦНС продемонстрировало эффективность и приемлемый уровень токсичности. Данный режим подходит пациентам с тяжелым соматическим статусом и р/р течением заболевания и может выступать в качестве bridge-терапии к ТГСК.

Гаврилина Н. С.[1], Лепков С. В.[2], Борисовская С. В.[1], Суборцева И. Н.[3], Захаров О. Д.[4], Бдагова М. Н.[4], Тришина В. В.[2], Эттингер О. А.[2], Никитин И. Г.[2]

ГИПЕРХРОМНАЯ МАКРОЦИТАРНАЯ АНЕМИЯ В УСЛОВИЯХ СКОРОПОМОЩНОГО СТАЦИОНАРА

[1]ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова» ДЗ города Москвы, [2]Кафедра госпитальной терапии №2 РНИМУ им. Н.И. Пирогова, [3]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [4]ГБУЗ ГКБ № 40 ДЗ города Москвы

Введение. Гиперхромная анемия является одной из самых распространенных в практике скоропомощного стационара. Если диагностика самой анемии не представляет сложностей, то выяснение ее причин является трудной клинической задачей. Во многом это связано с отсутствием четких представлений о многообразии причин, которые приводят к сходным цветовым характеристикам эритроцитов. В этой связи представляется актуальным дифференциальный диагноз именно гиперхромной анемии, который ассоциируется только с дефицитом цианкобаламина/фолиевой кислоты

Цель работы. Изучить нозологии больных с диагнозом «гиперхромная макроцитарная анемия» (ГМА). Оценить клинические, лабораторные показателей крови и костного мозга у пациентов с ГМА.

Материалы и методы. С 01/2021 по 11.2021 в ГКБ им В.М. Буянова госпитализировано 2358 терапевтических больных, из которых было 377 (16%) пациентов с диагнозом анемия, из них 57 (15%) больных — с гиперхромной анемией. В исследование включены 57 (15%) ГМА больных: 24 мужчины и 33 женщины. Возраст больных колебался от 21 до 93 лет (Me 70). У всех больных уровень B_{12} и фолиевой кислоты оказался ниже нормы. Всем 57 больным было выполнена исследование костного мозга. По результатам данных миелограммы пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа — 38 больных с истинной B12-фолиеводефицитной анемией, 2-я группа — 9 больных оказались с миелодиспластическим синдромом/острым миелоидным лейкозом (МДС/ОМЛ), 3-я группа — 10 больных оказалась со вторичной ГМА (токсическая, нефротическая, после химиотерапии).

Результаты и обсуждение. Мы сравнили данные 1-й и 2-й групп пациентов. По половому составу обе группы не различались. Возраст пациентов в 1-й группе колебался от 32 до 93 лет (Me 70), во второй группе возраст был 50–90 лет (Me 79). Уровень гемоглобина в группе 1 колебался от 33 до 90 г/л (Me 60), во 2-й группе — 36–86 г/л (Me 57). Количество эритроцитов в группе 1 варьировало от 0,85 до 2,35x10^{12}/л (Me 1,57), во 2-й группе — от 0,87 до 2,57 (Me — 1,53). Количество тромбоцитов в группе 1 колебалось от 24x10^9 до 253x10^9/л (Me 114), во 2-й группе был (8–225)x10^9/л (Me 54) различия статистически достоверно — p=0,029. Уровень лейкоцитов в группе 1 составлял от 1,6x10^9 до 8,0x10^9/л (Me 4,1), во 2-й группе — (0,8–11,8)x10^9/л. Уровень ЛДГ в 1-й группе колебался от 344 до 13130 ЕД/л (Me 4400), во 2-й группе — 306–3022 ЕД/л (Me 672) различия статистически достоверно — p=0,004. Гиперклеточный костный мозга в 1-й группе был у 26 больных (68%), во 2-й группе — у 1 больного (11%). Разница статистически достоверна p=0,008. В миелограмме количество бластных клеток в 1-й группе не превышало 2% (Me 1,6%), во 2-й группе колебалось от 7 до 82% (Me 21%), разница статистически достоверна p=0,001. Уровень мегалобластов в 1-й группе колебался от 2 до 57 (Me 33), во 2-й группе — от 10 до 21 (Me — 15).

Заключение. Несмотря на доступность исследования уровня витамина B_{12} и фолиевой кислоты больные с ГМА нуждаются в углубленном обследовании. Так, у 16% больных с ГМА были выявлены миелопролиферативные заболевания — МДС/ОМЛ. Анемия крайне тяжелой степени, тромбоцитопения, уровень ЛДГ, не превышающий 2 нормы, должны являться показанием для исследования костномозгового кроветворения.

Гарифуллин А. Д., Волошин С. В., Кузяева А. А., Шмидт А. В., Линников С. Ю., Кувшинов А. Ю., Сельцер А. В., Балашова В. А., Чубукина Ж. В., Алексеева Н. Н., Потихонова Н. А.

СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ И НЕКРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»

Введение. Аутологичная трансплантация костного мозга/гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) является стандартом лечения «молодых» и «сохранных» пациентов с множественной миеломой (ММ). Применение этого метода лечения ограничено вследствие высокого потребления экономических и интеллектуальных ресурсов, низкой доступности криобанков в субъектах Российской Федерации. Это требует возможности использования новых подходов к проведению высокоэффективного лечения больных. Нами проведено проспективное исследование результатов аутологичной трансплантации с использованием некриоконсервированных и криоконсервированных ГСК у больных ММ.

Цель работы. Оценить терапевтический эффект аутологичной трансплантации у больных множественной миеломой в зависимости от метода хранения гемопоэтических стволовых клеток.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 78 пациентов с ММ. Аутотрансплантация проводилась после достижения частичного ответа и более. Продукт афереза ГСК для группы пациентов, у которых использовали некриоконсервированные ГСК (не-КРИО), хранился в медицинском холодильнике при температуре от + 4 до +6 °С в пакете в присутствии многокомпонентного раствора антикоагулянта на основе цитрата натрия сроком до 72 часов. Для группы пациентов, у которых использовали криоконсервированные ГСК (КРИО), аферезный продукт с присутствием диметилсульфоксидом криоконсервировали и хранили при сверхнизких температурах в условиях криобанка.

Результаты и обсуждение. До проведения ауто-ТГСК частота достижения частичного ответа в группе не-КРИО составила 37% (13/35), очень хорошего частичного ответа — 40% (14/35), полного ответа — 23% (8/35), в группе КРИО — 72% (31/43), 14% (6/43) и 14% (6/43), соответственно. Проведение трансплантации ГСК позволило улучшить эффективность лечения больных ММ в обеих группах, в том числе по частоте полных ответов, МОБ- и ПЭТ-КТ-негативных ответов. После ауто-ТГСК частичный ответ в группе не-КРИО был констатирован у 23% (8/35), очень хороший частичный ответ — у 40% (14/35), полного ответа — у 37% (13/35), по сравнению с группой КРИО — у 47% (20/43), 21% (9/43) и 32% (14/43), соответственно (рис. 1). При оценке 2-летней беспрогрессивной выживаемости (БПВ) от момента трансплантации получены следующие результаты: 96% и 82% в группах не-КРИО и КРИО соответственно (p=0,2). Медиана времени наблюдения за пациентами составила 18 месяцев (рис. 2).

Заключение. Использование некриоконсервированных ГСК в качестве аутотрансплантата при множественной миеломе не уступает

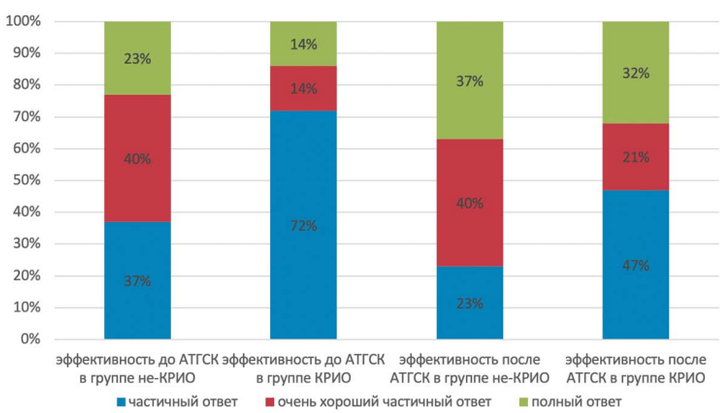


Рис. 1

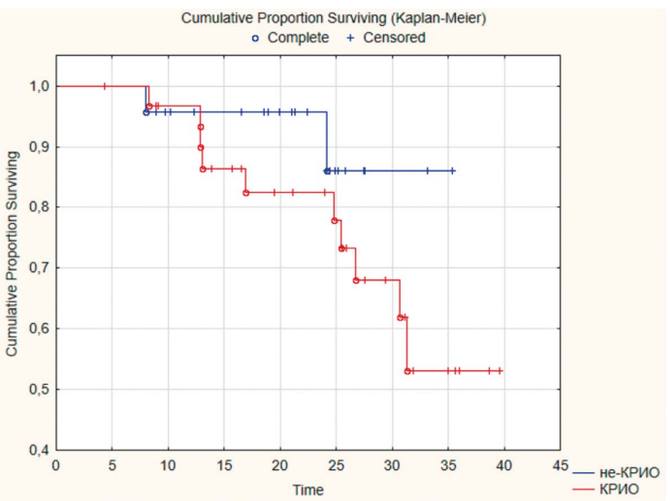


Рис. 2

по показателям эффективности методу трансплантации с применением криоконсервированной клеточной взвеси. Выявленная тенденция улучшения беспрогрессивной выживаемости в группе «не-КРИО» требует дальнейшего наблюдения и последующей оценки.

Гармаева Т. Ц., Туркина А. Г., Цыба Н. Н., Лазарева О. В., Герасимова И. Р., Двирнык В. Н., Куликов С. М., Малолеткина Е. С., Зайцев Д. А., Аль-Ради Л. С., Шухов О. А., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО ПРОФИЛЮ «ГЕМАТОЛОГИЯ» В СУБЪЕКТАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (РФ) ЦЕНТРАЛЬНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА (ЦФО)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Целевой функцией НМИЦ гематологии в рамках организационно-методического руководства профильными прикрепленными медицинскими организациями (МО) 3-го уровня субъектов ЦФО РФ, является совершенствование оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи (СМП/ВМП) по профилю «гематология», внедрение системы контроля качества на основе описательных характеристик типовых организационных моделей.

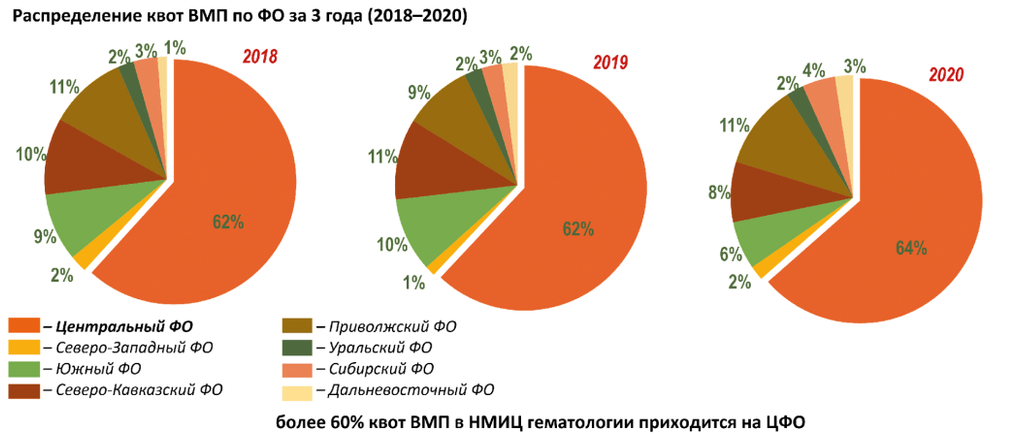
Цель работы. Анализ основных описательных и статистических показателей оказания СМП/ВМП, характеризующих организацию работы гематологической службы в субъектах РФ в ЦФО.

Материалы и методы. Были использованы опросники, чек-листы и другие данные 30 выездных мероприятий (ВМ), выполненных сотрудниками НМИЦ гематологии в период с 2018 по 2021 г.: ВМ осуществлены в более чем 50 профильных МО 3-го и 2-го уровней 17 субъектов ЦФО РФ, предварительно, в режиме телеконференций, были проведены организационные совещания, разработаны, согласованы и подписаны с 14 (из 17) субъектами договоры о сотрудничестве.

Результаты и обсуждение. В 7 из 17 субъектов ЦФО (41%) гематологическая служба базируется в областных многопрофильных больницах, в 10 — больные лимфомами получают лечение и наблюдаются в онкодиспансерах. В МО ЦФО представлены практически все этапы оказания СМП/ВМП: наличие стационарного круглосуточного и амбулаторного звеньев в 100% МО, дневного стационара — в 76%, не оказывают ВМП в 30% регионов, отсутствуют трансплантационные центры. Наличие территориальных нормативно-правовых актов, регламентирующих маршрутизацию больных и логистику биообразцов оценено в 9 из 17 регионов (50%). Более 60% квот на оказание ВМП в НМИЦ гематологии получено для больных ЦФО: г. Москва — 51%, Московская — 23%, Тульская — 6%, Владимирская область — 3%. В 11 регионах обеспеченность врачами-гематологами ниже, чем по РФ (0,10 на 10000), г. Москва (0,66 на 10000). Показатели больничной летальности в 9 регионах выше, чем по РФ (1,33) и в среднем чем по ЦФО (1,27). Примерно в половине субъектов РФ в ЦФО доступна комплексная лабораторно-инструментальная диагностика заболеваний системы крови, но перечень исследований, выполняемых в лабораториях, недостаточен для современной прецизионной диагностики. Для проведения ПЭТ/КТ-исследований больных направляют в 5 субъектов ЦФО, молекулярно-генетические исследования выполняются лишь в гг. Москве и Брянске, иммунофенотипирование клеток костного мозга и периферической крови могут самостоятельно выполнять в 3 регионах из 17, иммуногистохимические исследования — в 8 из 17. Необходимо расширение/создание дополнительных референс-лабораторий для экспертных оценок заключений, полученных на местах.

Заключение. Оценивать внутренние ресурсы регионов можно только при наличии достоверных статистических данных, полученных из разных источников информации. Одним из них может стать единая информационная система «Гематология», экспериментальный прототип которой создан в НМИЦ гематологии. В большинстве субъектов РФ в ЦФО требуется разработка программ развития гематологической службы региона с учетом утвержденной маршрутизации профильных пациентов и логистики биообразцов.

Распределение квот ВМП пролеченных пациентов по ФО в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России



более 60% квот ВМП в НМИЦ гематологии приходится на ЦФО
(из них 51% г. Москва, затем Московская, Тульская и Владимирская области)

Гармаева Т. Ц., Куликов С. М., Двирнык В. Н., Лазарева О. В., Герасимова И. Р., Чабаева Ю. А., Малолеткина Е. С., Троицкая В. В., Гапонова Т. В., Менделеева Л. П., Паровичникова Е. Н.

МАРШРУТИЗАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЛОГИСТИКОЙ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБРАЗЦОВ ПО ПРОФИЛЮ «ГЕМАТОЛОГИЯ» В СУБЪЕКТАХ РФ: НЕОБХОДИМОСТЬ ИЗУЧЕНИЯ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ МЕЖДУ МЕДИЦИНСКИМИ ОРГАНИЗАЦИЯМИ СУБЪЕКТОВ РФ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПОТОКОВ ДВИЖЕНИЯ БОЛЬНЫХ И ОБЪЕМОВ ВЫПОЛНЯЕМЫХ ЛАБОРАТОРНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Описание, изучение и автоматизация маршрутизации профильных пациентов с логистикой биообразцов является одним из ключевых разделов организационно-методической и научно-методической поддержки медицинских организаций 3-го уровня (МО) субъектов РФ в рамках совершенствования оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи (СМП/ВМП) по профилю «гематология» в РФ.

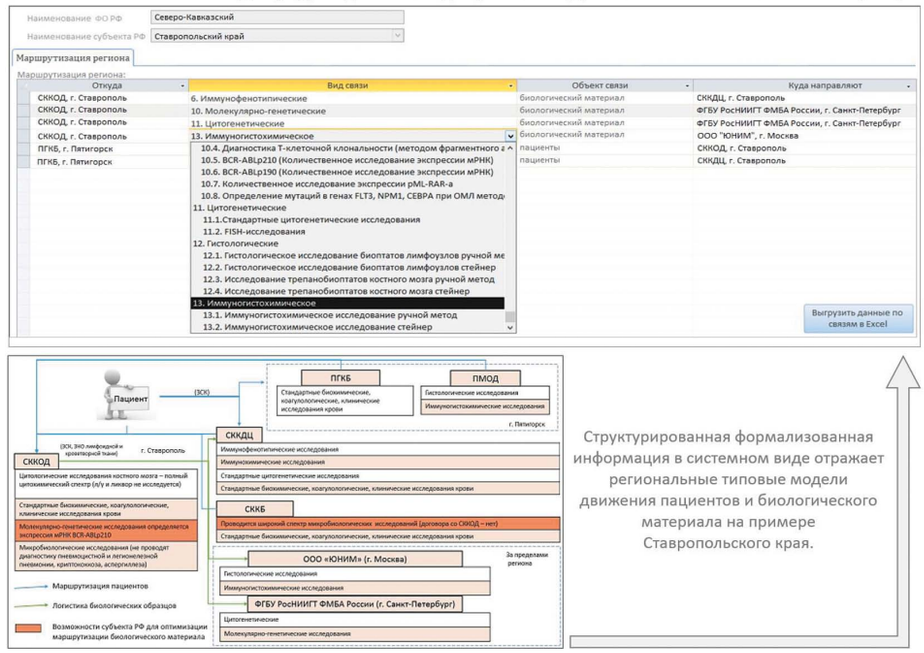
Цель работы. Описание системы маршрутизации больных заболеваниями системы крови и их биообразцов, изучение выявленных взаимосвязей между аффилированными профильными и смежными МО субъектов РФ, наглядное представление типовых моделей реальных маршрутов для оценки потоков движения пациентов и объемов лабораторно-диагностических исследований.

Материалы и методы. По данным чек-листов, визитов в МО 85 субъектов РФ во время выездных мероприятий (ВМ), выполненных в 2019–2021 гг., аналитических отчетов с использованием специально созданной структуры формализованного описания маршрутов больных и биообразцов на основе паспорта гематологической службы РФ, интервьюирования, поэтапно разработаны условные схемы маршрутизации профильных пациентов в соответствии с типовыми территориальными особенностями организации гематологической службы в регионах.

Результаты и обсуждение. В понятие «маршрутизация пациентов» включены перечень определений административного (порядки, стандарты, приказы, регламенты, касающиеся этапов и уровней оказания СМП/ВМП); клинического и научно-практического (протоколы и алгоритмы диагностики и терапии, клинические рекомендации, договоры на исследования с логистической поддержкой), включая телемедицинские технологии; логического и транспортно-географического характера (геопортал ЕГИСЗ). Следуя системному учету вышеперечисленных характеристик в построении примерных схем маршрутизационных потоков больных и их биообразцов с логистикой в субъекте РФ, становится возможным не только наглядно представлять существующие и постоянно изменяющиеся взаимосвязи аффилированных МО с выделением узловых «точек роста» и соответствующих «треков», но и оценивать объемные показатели по движению числа пациентов и по количеству выполняемых лабораторно-диагностических исследований. Полученные описания нуждаются в дальнейшей реальной проверке на основе последующей автоматизации этих процессов. Уязвимым местом разрабатываемых информационных систем является отсутствие привязки к комплексному описанию системы маршрутизации профильных больных и биообразцов.

Заключение. На основе изучения типовых моделей системы маршрутизации больных заболеваниями системы крови в субъектах РФ, выявления отклонений, формируется сетевое взаимодействие гематологической службы РФ. Практическая значимость оперативной информации о маршрутах движения пациентов и биообразцов возрастает при соблюдении принципа коллективной ответственности за верификацию диагноза, мониторинг терапии с контролем качественных долгосрочных показателей.

Оптимальная схема и сбор/передача данных в единую систему учета потоков больных и биообразцов



Гармаева Т. Ц., Зайцев Д. А., Герасимова И. Р., Куликов С. М., Стаценко Т. П., Джулакян У. Л., Менделеева Л. П., Гапонова Т. В., Паровичникова Е. Н.

ДИНАМИКА НАУКОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПУБЛИКАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ ЗА 5,5 ГОДА (2016–2021 Г.)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Проведение периодической оценки результативности научной, в том числе публикационной, активности НМИЦ гематологии является ключевым разделом развития научно-исследовательского потенциала, достижения целевых показателей, представления внутренних и внешних рейтингов результатов научной деятельности (РНД). Для полноценной и объективной оценки наукометрических показателей авторов публикаций, публикационной активности организации большое значение отводится непрерывному мониторингу российских и международных глобальных цитатных баз данных (РИНЦ, WoS/Scopus) с представлением периодических динамических характеристик для принятия решений в рамках научно-организационной деятельности.

Цель работы. Оценка публикационной активности сотрудников — авторов статей в научных журналах за 5-летний период (2016 — 1-е полугодие 2021 гг.) по первому автору публикации.

Материалы и методы. Учтены данные по сотрудникам (руководители структурных подразделений, научные сотрудники, врачи, исследователи, специалисты и другие), аффилированным с профилем учреждения в базах данных, тип публикации — «научная статья в журнале» (из них вручную отобраны полнотекстовые статьи), база данных — «публикации, включенные в РИНЦ» за период работы в НМИЦ гематологии первого автора статьи и соавторство во внешней российской и международной коллаборации. Дополнительно провели выборку статей, учтенных в других источниках (всего 32 статьи). Для каждой соответствующей критериям выборки статьи представлены импакт-факторы российских (РИНЦ) и зарубежных (Scimago Journal Rank) изданий.

Результаты и обсуждение. Всего актуализированы профили более 380 авторов научных произведений. Общее количество полнотекстовых публикаций — 1029 статей в рейтинговых научных изданиях, входящих в перечень, рекомендуемых ВАК, в том числе 936 (91%) статей в научных журналах с импакт-фактором не менее 0,3: статей

Таблица. Динамика результативности публикационной активности НМИЦ гематологии за 5 лет (2016 — 1-е полугодие 2021 гг.) по данным РИНЦ среди 53 научных центров Минздрава России

№	Показатель	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Позиция рейтинга
1	Индекс Хирша	57	72	79	83	89	94	10–13
2	Число научных сотрудников с индексом Хирша 10 и более	17	32	47	55	61	70	-
3	Число авторов в Science Index	304	316	339	356	384	-	-
4	Общее количество публикаций за 5 лет*	2332	2474	2891	2933	3121	-	11
5	Общее количество цитирований за 5 лет*	4218	4595	5501	5617	6737	-	16
6	Общее количество статей в зарубежных журналах за 5 лет*	380	563	703	762	727	-	2-3
	- в том числе доля %	16	23	24	26	24	-	2
7	Общее количество публикаций, входящих в WoS и/или Scopus за 5 лет*	1631	1584	1802	1710	1928	-	2-4
	- в том числе доля %	70	64	62	58	63	-	2
8	Число авторов статей в журналах Web of Science или Scopus	412	364	425	359	412	-	10
	- в том числе доля %	84,9	82,5	88,7	84,1	94,9		2
9	Число публикаций в РИНЦ (год)	649	504	753	484	656	-	7
10	Средневзвешенный импакт-фактор	1,275	1,852	1,937	2,719	2,373	-	1-2

* Расчет показателя приведен нарастающим итогом

за первым авторством — 591 (63%), во внешнем соавторстве — 345 (37%). Количество цитирований статей — 5573, суммарный импакт-фактор изданий полнотекстовых публикаций — 1147,104. Индекс Хирша организации увеличился почти в 2 раза (с 57 до 94) — 10–12-я позиции рейтинга среди 53 научных медицинских организаций Минздрава России, число научных сотрудников с индексом Хирша 10 и более выросло в 4 раза (с 17 до 70). По средневзвешенному импакт-фактору изданий организация стабильно занимает 1–2-ю позицию рейтинга, по доле публикаций, входящих в WoS/Scopus — 2-е место, по доле авторов статей в журналах WoS/Scopus — 2-я позиция.

Заключение. По представленной динамике наукометрических показателей показано, что 95% авторов НМИЦ гематологии публикуют статьи в изданиях, индексируемых глобальными международными базами данных, что отражает высокое качество и востребованность РНД. Наиболее эффективным методом научно-организационных работ сбора, учета, систематизации и актуализации РНД является использование информационных инструментов на основе разработанного комплексной автоматизированной системы оценки результативности научной деятельности.

Гармаева Т. Ц., Лазарева О. В., Цыба Н. Н., Малолеткина Е. С., Куликов С. М., Менделеева Л. П., Гапонова Т. В., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

СОСТОЯНИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: ПРОБЛЕМЫ, СТРУКТУРА ВЗАИМОСВЯЗЕЙ И СТРАТЕГИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Среди всех злокачественных новообразований (ЗНО) опухолевые заболевания системы крови составляют около 10%, занимая 7-е место в структуре заболеваемости ЗНО. Именно у этих пациентов адекватное иммунохимиотерапевтическое воздействие позволяет достигать высокие показатели долгосрочной выживаемости, сопоставимой с биологическим излечением.

Цель работы. Оценка/анализ состояния гематологической службы субъектов РФ в рамках деятельности НМИЦ по реализации федеральных проектов национальной программы «Здравоохранение» (2018–2021 гг.).

Материалы и методы. Описательный анализ по данным 115 выездных мероприятий, паспорта гематологической службы РФ, чек-листов, анкет экспертов, журналов учета больных/картотек, отчетов главных внештатных специалистов гематологов регионов, аналитические данные медицинских информационно-аналитических центров (МИАЦ) субъектов РФ (ФФСН).

Результаты и обсуждение. Гематологическая служба представлена в 82 субъектах РФ. Отсутствуют врачи-гематологи в 3 регионах: Чукотский и Ненецкий АО, Еврейская АО. Оказание СМП/ВМП по профилю «гематология» осуществляется преимущественно в гематологических подразделениях многопрофильных прикрепленных больниц 3 уровня (до 60%), параллельно (до 30%) диагностика и терапия злокачественных лимфом — в онкодиспансерах. И только в 10 регионах гематологическая служба полностью функционирует на базе онкодиспансеров. В РФ на 01.01.2021 г. было развернуто 3940 гематологических коек для круглосуточного пребывания больных и 545 койко-мест дневного стационара, трансплантационные технологии выполняются в 25 МО 9 субъектов РФ, из них 15 — это МО федерального подчинения. В оказании профильной СМП/ВМП задействован 1401 врач-гематолог: на амбулаторном этапе — 445, в стационарах — 1096. За 3 года при увеличении числа штатных должностей снижается укомплектованность службы физическими лицами: нормативные значения кадрового обеспечения специалистами амбулаторного звена фактически не достигнуты (0,89 с учетом совместительств и совмещений). Большинство гематологических отделений МО 3-го уровня субъектов РФ не соответствуют нормативным требованиям оснащенности, недостаточно развиты профильные лабораторные разделы первичной диагностики заболеваний системы крови и мониторинга терапии, а также микробиологические. В МО большинства субъектов РФ недостаточная информационная поддержка клинических и лабораторных подразделений.

Заключение. Развитие гематологической службы РФ направлено на создание логистически связанной, структурированной сети территориальных МО с межрегиональными взаиморасчетами и обоснованными/автоматизированными маршрутами потоков больных и биообразцов. Узловыми единицами каждого федерального округа РФ должны стать Центры гематологии с трансплантационными и клеточными технологиями на базе прикрепленных многопрофильных больниц с развитой медицинской и лабораторной инфраструктурой.

Герова О. А., Давлятханова Е. И., Лобачева Е. В., Андрюшкина А. В.

РЕКРУТИНГ ДОНОРОВ КОСТНОГО МОЗГА В НАЦИОНАЛЬНЫЙ РДКМ

БФ Национальный РДКМ

Введение. «Национальный регистр доноров костного мозга им. Васи Перевощикова» (Национальный РДКМ) объединяет 5 региональных регистров: Карельский регистр, АНО «Приволжский РДКМ», АНО «Башкирский РДКМ», АНО «Южный РДКМ», АНО «Сибирский РДКМ». Работа отделов рекрутинга региональных регистров ведется и контролируется Национальным РДКМ. Исключением является Карельский регистр, деятельность которого является полностью автономной. Привлечение добровольцев в состав регистра происходит с помощью акций, которые проводятся в различных регионах Российской Федерации (РФ), и привлечения доноров крови в учреждениях службы крови. Также граждане РФ вступают в регистр самостоятельно с помощью медицинских офисов лабораторий-партнеров или почты РФ. Национальным РДКМ разработана и внедрена система оценки качества рекрутинга с целью сокращения расходов на включение потенциальных доноров и повышения доступности доноров для пациентов, нуждающихся в трансплантации костного мозга.

Цель работы. Оценка качества рекрутинга доноров костного мозга.

Материалы и методы. Обследованная группа включала 58737 добровольцев, вступивших в регистр через региональные регистры, рекрутинг которых ведет Национальный РДКМ, а также 179 потенциальных доноров, запрошенных для выполнения контрольного HLA- типирования отделом поиска доноров Национального РДКМ.

Результаты и обсуждение. Для оценки качества рекрутинга была разработана двухступенчатая система. Первая ступень оценки качества производится на базе регионального регистра и включает в себя активную связь сотрудника регионального регистра с добровольцем. При оценке анкет, направляемых на контроль, используются следующие показатели: правильность заполнения анкеты, наличие заболеваний, наличие подписей. На данном этапе на контроль уходит 30% анкет, поступивших от добровольцев. В результате контроля из 58 737 рекрутированных добровольцев первичное HLA-типирование для включения в регистр было выполнено только 51 567. Вторая ступень оценки качества рекрутинга производится на этапе установления связи с потенциальным донором сотрудника отдела поиска

неродственного донора Национального РДКМ. Всего было инициировано 179 первичных контакта с потенциальными донорами для организации контрольного HLA-типирования и обследования донора. Из них 114 (73%) потенциальных доноров сдали образцы, 65 (37%) оказались недоступными. Структура недоступности донора: 5 — абсолютные медицинские противопоказания; 21 — временный медицинский отвод; 4 — нет связи с донором; 21 — отказ быть донором; 14 — отказ временный, связанный с эпидемиологической обстановкой или работой. Для оценки некачественного рекрутинга используются 2 показателя: нет связи с донором, отказ быть донором. Данная группа составила 25 человек (13,96%).

Заключение. Основным источником добровольцев Национального РДКМ являются акции и самостоятельное вступление потенциальных доноров в регистр. С помощью двухступенчатой системы оценки качества и обратной связи с отделом рекрутинга Национальный РДКМ обеспечивает высокие показатели эффективности работы с потенциальными донорами. Так, в сравнении с данными государственных региональных регистров недоступность донора в них составила 57% против 37% в Национальном РДКМ.

Галстян Г.М., Щекина А. Е., Баженов А. В.

ЕСТЬ ЛИ ЖИЗНЬ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ (ОРИТ) ПАЦИЕНТА С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Пациенты с заболеваниями системы крови, которые переводятся в ОРИТ, часто имеют неблагоприятные прогностические факторы (возраст, коморбидность, гиперлейкоцитоз, предлеченность и т.д.). С другой стороны, после пребывания в ОРИТ не у всех пациентов возможно выполнение в полном объеме лечения гемобластоза.

Цель работы. Оценить долгосрочную выживаемость гематологических пациентов, получавших лечение в ОРИТ.

Материалы и методы. В исследование включены 232 пациента с заболеваниями системы крови, госпитализированных в ОРИТ в связи с развитием критических состояний, из них у 68 пациентов проводилось химиотерапевтическое лечение впервые диагностированного острого лейкоза (ОЛ) (44 пациента с ОМЛ, 16 больных ОЛЛ, 8 больных ОПЛ) и 164 пациента были после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Оценивали общую выживаемость (ОВ) и безрецидивную выживаемость (БРВ), риск развития рецидива. Данные представлены в виде медианы, 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты и обсуждение. Среди больных ОМЛ, выписанных из ОРИТ, 5-летняя ОВ составила 42,6% (ДИ 95%: 31,9 — 53,3%), медиана ОВ — 23,4 мес., 5-летняя — 39,3% (ДИ 95%: 29,3 — 58,3%), медиана 22,8 мес. Среди больных ОЛЛ, выписанных из ОРИТ, 5-летняя ОВ составила 42% (ДИ 95%: 27 — 57%), медиана ОВ — 32 мес., 5-летняя БРВ составляла 56,4% (ДИ 95%: 41,6 — 71,2%). 5-летняя ОВ больных ОПЛ составила 100%, 5-летняя БРВ 33,3% (ДИ 95%: 6,3 — 60,5%). 5-летняя ОВ больных после алло-ТГСК, выписанных из ОРИТ, составила 9%, прогноз был хуже при развитии поздних, чем ранних, осложнений после алло-ТГСК.

Заключение. После лечения угрожающих жизни осложнений, возникших при проведении индукционной терапии, отдаленная выживаемость пациентов с ОЛ сопоставима с таковой у пациентов, у которых не было тяжелых осложнений. Развитие поздних осложнений у пациентов после алло-ТГСК является неблагоприятным прогностическим фактором, даже после их успешного лечения и выписки из ОРИТ большинство из них умерли в течение 5 лет.

Герасимова И. Р., Гармаева Т. Ц., Лазарева О. В., Зайцев Д. А., Чабаева Ю. А., Малолеткина Е. С., Куликов С. М., Савченко В. Г.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАБОТЫ ПАСПОРТА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ РФ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Паспорт гематологической службы РФ (Паспорт) формата Access — информационно-справочная система с детальной структурой и инфраструктурой медицинских организаций (МО) гематологической службы (Служба) 85 субъектов РФ, разработка которой началось в 2018 году и продолжает актуализироваться. В конце 2020 года Паспорт стал прототипом, действующей моделью информационной и концептуальной структуры («ядра») Портала межрегионального взаимодействия (Портал) для Службы главных внештатных специалистов (ГВС) федеральных округов (ФО)/субъектов.

Цель работы. Описание Паспорта в ракурсе возможностей реализации функций менеджирования, постановки задач, контроля их исполнения и эффективного управления Службой во всех ФО/субъектах РФ посредством формирования подробных знаний обо всех ключевых показателях.

Материалы и методы. В качестве основного модуля Портала при автоматизации всех процессов Паспорт позволит создавать целостные, наукоемкие решения системных, комплексных управленческих, административных и стратегических отраслевых задач, а расширение структуры Паспорта и привлечение к совместной работе ГВС ФО/субъектов позволит реализовать методы единого комплексного вектора развития Службы (дорожных карт, программ развития).

Результаты и обсуждение. Паспорт включает данные о профильных МО всех уровней, оказывающих специализированную (СМП) и высокотехнологичную медицинскую помощь (ВМП) на амбулаторно-поликлиническом этапе и в рамках круглосуточного стационара, включая данные об инфраструктуре, мощностях и кадровом составе. Помимо основных целевых объектов учета Паспорт включает: лабораторную службу (морфологическая, иммунологическая, цитогенетическая, молекулярно-генетическая и др.), организации, выполняющие инструментальные методы исследования, патолого-анатомические бюро, высшие учебные заведения (вуз) — кураторы, аффилированные организации. Сбор и анализ основных показателей в рамках паспортизации в 2019–2020 годах характеризуется высокой эффективностью и результативностью и на текущем этапе уже позволил детально описать и продемонстрировать Службу Центрального и Дальневосточного федеральных округов (ФО) РФ, выявить 9 основных, 1 эталонную, 2 вариативные модели организации профильной МП взрослому населению в 80 субъектах РФ с учетом всех их особенностей и разработать типовые схемы оказания СМП и ВМП (территориально распределенную, централизованную). Основные элементы Паспорта представлены в виде отдельных информационных блоков («Регионы РФ», «Организации», «Персоналии»), включают взаимосвязанную организацию полей и структурированные разделы, обладают возможностью внутренней фильтрации данных для отображения только необходимой пользователю информации.

Заключение. Эффективность работы с данными Паспорта подтверждена возможностями уже проведенного анализа и прогнозирования потребностей Службы в совершенствовании профильной МП, штатных нормативов, стандартов оснащения, порядков оказания МП, выделении ключевых моделей организации Службы. Достижение показателей результативности работы с данными Паспорта стало возможно благодаря понятной и логичной структуре его внутренних связей, эргономичному пользовательскому интерфейсу, гибкости, многозадачности, простоте навигации и использования.

Герасимова И. Р., Гармаева Т. Ц., Лазарева О. В., Зайцев Д. А., Чабаева Ю. А., Малолеткина Е. С., Куликов С. М., Савченко В. Г.

ПОРТАЛ МЕЖРЕГИОНАЛЬНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ – ИНФОРМАЦИОННО-СПРАВОЧНАЯ ПЛАТФОРМА ОРГАНИЗАЦИИ УПРАВЛЕНИЯ И ЭКСПЕРТИЗЫ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ РФ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Национальным проектом «Здравоохранение» поставлены задачи по курации, совершенствованию и реформированию гематологической службы РФ (Служба) посредством организационно-методического руководства, поэтапного сопровождения деятельности профильных прикрепленных медицинских организаций (МО) 85 субъектов РФ, оказывающих специализированную (СМП) и высокотехнологичную помощь (ВМП), и детального мониторинга и систематизации данных. Для этих целей разрабатывается Портал межрегионального взаимодействия (Портал), выполняющий роль детального онлайн-справочника/площадки для информационного взаимодействия врачей-гематологов субъектов РФ и позволяющий осуществлять организационно-методологическую поддержку, проведение расширенной аналитики региональных показателей.

Цель работы. Описание структуры, концептуальной архитектуры, целей, задач и функций Портала в качестве многопользовательской информационно-справочной системы для Службы РФ с возможностью ведения, учета и контроля значимых показателей с разными уровнями доступа.

Материалы и методы. Основные источники данных: Паспорт Службы, данные выездных мероприятий, информационные справки и чек-листы, информация телемедицинских консультаций и организационно-методических мероприятий. Для анализа данных использованы методы: теоретические (анализ, обобщение), количественные (статистические), социологические (анкетирование, интервьюирование).

Результаты и обсуждение. Портал НМИЦ гематологии — информационно-справочная платформа для организации управления Службой и экспертизы в области контроля показателей, отражающих эффективность оказания СМП и ВМП, разработки стратегии и методологии научно-практической, аналитической, аудиторской деятельности. Основные характеристики Портала: формализованное описание всех показателей Службы (включая схемы маршрутизации пациентов и биологических образцов) с привязкой к демографическим и статистическим показателям, система оценки/рейтинга субъектов РФ с указанием преимуществ/недостатков функционирования Службы, система учета данных в динамике и перспективного планирования вектора дальнейшего развития. Отличительными особенностями Портала являются: построение системы горизонтальных/сетевых и вертикальных коммуникаций (с НМИЦ гематологии (центром лидерства), главными внештатными специалистами-гематологами в ФО/субъектах РФ, Службой главного гематолога, заведующими отделениями гематологии, специалистами ассоциированных организаций, оргметодотделами), организация совместной работы с отчетной документацией и создание сервиса хранения нормативно-справочной информации (НСИ), реализация механизма контрольных функций выполнения методических рекомендаций с разделением уровня ответственности. Структура Портала: Паспорт Службы («ядро» БД: «Телефонный справочник», «Статистика», «Организации», «Картография»), модуль «Календарь мероприятий», модуль «Документы».

Заключение. Проектирование, тестирование, ввод в эксплуатацию и дальнейшая поддержка Портала подразумевает поэтапную реализацию. В практическом плане Портал позволит осуществить динамический мониторинг Службы и рациональное использование существующей ресурсной базы.

Гилязитдинова Е. А., Меликян А. Л., Суборцева И. Н., Колошейнова Т. И., Шашкина К. С., Латышев В. Д., Лукина Е. А., Моисеева Т. Н., Шатохина Е. А., Двирнык В. Н., Судариков А. Б., Ковригина А. М.

КЛИНИКО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С МАСТОЦИТОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Мастоцитоз — гетерогенная группа заболеваний, которые характеризуются чрезмерной пролиферацией и накоплением клональных (неопластических) тучных клеток (ТК) в одном или нескольких органах. Мастоцитоз — редкое заболевание, истинная распространенность различных форм мастоцитоза в РФ неизвестна. Этиология заболевания неизвестна, патогенез в большинстве случаев ассоциирован с клональной аномалией гена C-KIT. Клинические проявления мастоцитоза разнообразны. В современной классификации мастоцитоз выделен в самостоятельную нозологическую группу, объединяющую кожные, системные формы заболевания и тучноклеточную саркому.

Цель работы. Описать частоту встречаемости поражения кожи, анафилаксии, выявления мутации D816V C-KIT при различных формах мастоцитоза.

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2016 по 2021 г. наблюдались 82 больных с различными клиническими вариантами мастоцитоза. В соответствии с критериями ВОЗ (2008, 2017 гг.) диагноз кожного мастоцитоза был установлен 23 пациентам, системного мастоцитоза (СМ) — 58, тучноклеточной саркомы — 1. Распределение клинических вариантов в группе СМ: индолентный — 21, тлеющий — 11, агрессивный — 12, тучноклеточная лейкемия — 2, СМ с ассоциированным гематологическим опухолевым заболеванием нетучноклеточной природы (СМ-АГЗ) — 12 (хронический миеломоноцитарный лейкоз — 3, истинная полицитемия — 2, острый лейкоз — 1, миелодиспластический синдром — 1 чел., MGUS — 1, фолликулярная лимфома — 2 чел., лимфома Ходжкина — 1, Т-клеточный лейкоз из больших гранулированных лимфоцитов — 1).

Результаты и обсуждение. Соотношение мужчины:женщины 1:1,7 (30:52), диапазон возраста 21–80 лет на момент установления диагноза. Поражение кожи: кожный мастоцитоз 100%, индолентный СМ — 90,5%, тлеющий СМ — 63,7%, агрессивный СМ — 25%, СМ-АГЗ — 33,3%. Случаи анафилаксии: индолентный СМ — 28,6%, тлеющий СМ — 27,3%, тучноклеточный лейкоз 1 случай. Информации о мутационном статусе нет у 29,3%, мутация D816V в гене C-KIT не выявлена в 22,4%, положительный результат у 48,3% больных СМ. Среди обследованных мутация D816V в гене C-KIT обнаружена: индолентный СМ — 70,1%, тлеющий СМ — 42,8%, агрессивный СМ — 70%, СМ-АГЗ — 85,7%.

Заключение. При распространенных формах поражение кожи встречается реже в сравнении с индолентной и тлеющей формами СМ. Случаи анафилаксии зафиксированы при индолентной и тлеющей формах СМ и только в 1 случае распространенного мастоцитоза (тучноклеточной лейкемии). Несмотря на гетерогенность клинических проявлений, молекулярная характеристика большинства форм СМ идентична.

Гиматдинова Г. Р., Данилова О. Е., Давыдкин И. Л., Хайретдинов Р. К.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ

ФГБОУ ВО СамГМУ

Введение. Кардиотоксичность — одно из основных нежелательных явлений при применении полихимиотерапии у пациентов онкогематологического профиля. В ряде случаев вероятность возникновения осложнений в отношении сердца не связана

с изученными факторами риска. В последние годы особое внимание уделяется генетическим маркерам кардиотоксичности.

Цель работы. Выявить генетические полиморфизмы, ассоциированные с развитием кардиотоксичности у пациентов онкогематологического профиля на фоне ПХТ по данным литературы.

Материалы и методы. Для анализа генетических полиморфизмов, предрасполагающих к возникновению кардиотоксичности, использовались следующие критерии для идентификации данных: достоверность, высокая цитируемость литературного источника; исследования, содержащие метаанализ и систематические обзоры. Исследуемым воздействием были «генетические полиморфизмы», а интересующим результатом — «кардиотоксичность».

Результаты и обсуждение. Согласно литературным данным, существуют гены, способные изменять метаболизм химиотерапевтических агентов в опухолевых клетках. Такие генетические маркеры, как ABCB1, ABCC2, ABCC3, AKAP9, характеризуются возможностью создавать фенотип более агрессивной лекарственной токсичности группы антрациклинов, а также формируют устойчивость к различным противоопухолевым препаратам. Опосредуя транспорт различных конъюгированных органических анионов, включая многие химиотерапевтические агенты, они играют важную роль в утилизации токсичных метаболитов из клеток. Гены, подвергшиеся мутациям в различных локусах, изменяют распределение лекарственных препаратов, их чувствительность и токсичность. Р-гликопротеин, кодируемый предложенными генами, — это АТФ-зависимый насос для оттока лекарств, который выводит вещества за пределы клетки. Клеточные насосы полиморфизмов придают устойчивость к доксорубицину, даунорубицину, винкристину, колхицину и ряду других соединений. Уровень экспрессии Р-гп и функциональная целостность могут влиять на фармакокинетику лекарств, которые являются субстратами этого переносчика. Полиморфизмы генов, приводящие к изменениям Р-гп, выглядят как обращенные наружу конформации с ассоциированными нуклеотидсвязывающими доменами и разделенными трансмембральными доменами. Мутация каталитического глутамата приводит к окклюзии АТФ в нуклеотидсвязывающем домене 1, за которой следует остановка транспортного цикла. В результате присутствия данных полиморфизмов происходит снижение скорости выведения высокотоксичных соединений, что предрасполагает к более агрессивному действию химиотерапевтических агентов в отношении миокарда. Генетические полиморфизмы ABCB1, ABCC2, ABCC3, AKAP9 посредством излишне накопившихся метаболитов наиболее быстро приводят к возникновению субклинической дисфункции миокарда по сравнению с пациентами, у которых данные полиморфизмы не были выявлены.

Заключение. Раннее выявление генетических полиморфизмов ABCB1, ABCC2, ABCC3, AKAP9, ассоциированных с возникновением кардиотоксичности, позволит оптимизировать подход к терапии пациентов онкогематологического профиля, предотвратить нежелательные явления со стороны сердца и разработать патогенетически обоснованные мероприятия по профилактике субклинической дисфункции миокарда.

Гительзон Д. Г.[1], Васильев А. Э.[1], Гительзон Е. А.[2], Данишян К. И.[1]

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ СТЕНТИРОВАНИИ ВЕН В РОССИИ: ДЕЛЬФИЙСКИЙ КОНСЕНСУС

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ФГАОУ ВО РУДН

Введение. Стентирование вен все чаще используется при лечении стенозов и окклюзий вен, однако в настоящее время нет единого мнения относительно оптимальной антитромботической терапии.

Цель работы. Определение наиболее часто используемых антитромботических схем лечения и улучшение результатов стентирования вен в Российской Федерации.

Материалы и методы. Электронный опрос, содержащий три клинических сценария венозного стентирования: нетромботическое поражение, посттромботический синдром и острый тромбоз глубоких вен (ТГВ), был распространен среди экспертов в области венозного стентирования в России. Опрос был направлен 43 экспертам для определения консенсуса относительно оптимального режима антитромботической терапии при вышеперечисленных сценариях. Консенсус был определен как одобрение или отклонение заявления ≥ 67% респондентов.

Результаты и обсуждение. Опрос был завершен 32 экспертами, которые практикуют в 19 медицинских центрах России. Три заявления соответствовали критериям консенсуса. Антикоагулянтная терапия была предпочтительным лечением в течение первых 6–12 месяцев после венозного стентирования при компрессионном поражении вен, а также при однократном остром ТГВ. Пожизненная антикоагулянтная терапия была рекомендована после рецидивирующего ТГВ. Не было достигнуто согласия относительно роли длительной антиагрегантной терапии.

Заключение. Среди экспертов существует консенсус относительно антикоагулянтной терапии после венозного стентирования. Однако в настоящее время нет единого мнения относительно роли антиагрегантной терапии.

Голенков А. К.

КИНЕТИКА ПОЛИКЛОНАЛЬНЫХ СВОБОДНЫХ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ В ПРОЦЕССЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

ГБУЗ МО МОНИКИ

Введение. Неопухолевая СЛЦ Ig сыворотки крови при ХЛЛ является поликлональной (ПСЛЦ) и отражает состояние нормальных антителопродуцентов. Поэтому в процессе противоопухолевой химиотерапии важно анализировать не только СЛЦ опухолевого клона (ОСЛЦ), но и ПСЛЦ, что позволяет оценивать избирательность воздействия химиотерапии на иммунную систему.

Цель работы. Оценить значение концентраций опухолевой ОСЛЦ и ПСЛЦ у 50 больных ХЛЛ, находящихся в программах химиоиммунотерапии (ХИТ) лечения.

Материалы и методы. В исследование включено 50 больных ХЛЛ, II–III стадия (Rai), м — 31; ж — 19 в возрасте 61 год (30–76) с показаниями для ХИТ-лечения. Впервые выявленный ХЛЛ диагностирован у 20, фаза прогрессии или рецидива у 23, состояние ремиссии (ПО; ЧО) у 7 больных. Лечение проводили по программам FCR и BR. Состояние ремиссии оценивали по критериям IWCLL, методом 4-цветной проточной цитометрии (Becton Dickinson) с использованием панели моноклональных антител: CD45, CD19, CD20, CD22, CD79b, CD5, CD23, CD43, CD200, CD25, CD98, и λ. Концентрацию СЛЦ сыворотки крови определяли на иммунохимическом анализаторе Immage 800 “Beckman Coulter”, США. В качестве реактивов использовали поликлональные антисыворотки к и λ СЛЦ (Binding Site, Англия). Для статистической обработки результатов применяли метод дисперсионного анализа.

Результаты и обсуждение. Из 50 больных ОСЛЦ определены у 32 (64%), а у 18 (36%) — только ПСЛЦ. У 26 — ОСЛЦ был -типа (81,3%), а у 6 (18,7%) — λ-типа. У 18 — с ПСЛЦ их концентрация имела разнонаправленный характер. У 9 — были повышены концентрации и λ, у 7 — повышены и снижены λ, без изменения /λ отношения, у 2 — снижены концентрации и λ СЛЦ. Больные

этой группы имели ХИТ-предлеченность. Несмотря на это, у большинства из них активность антителопродуцентов по сумме - и λ-концентраций СЛЦ относительно нормы была сохранена. У 32 больных ОСЛЦ (26) и λ (6) фенотипов отмечена супрессия ПСЛЦ. Так при -типе ОСЛЦ, имелось умеренное снижение ПСЛЦ λ-фенотипа (МЕ 10,1 мг/л против 12,7 мг/л в норме). При λ-типе ОСЛЦ неопухолевые (ПСЛЦ -фенотипа) были значительно снижены (МЕ 1,59 мг/л против 7,3 мг/л в норме,). Следует отметить, что в данную группу были включены больные первичные и предлеченные. Полученные результаты могут свидетельствовать о более глубоком угнетении ПСЛЦ- при λ-типе ОСЛЦ или о резистентности к ХИТ этой группы больных, когда цитотоксическое действие приходится не на опухолевые клетки, а на нормальные антителопродуценты. У 11 больных с впервые выявленным ХЛЛ с ОСЛЦ -фенотипа концентрация ПСЛЦ λ-фенотипа составляла 11,4 мг/л, что было выше, чем в группе больных с первичным и предлеченным ХЛЛ с -фенотипом СЛЦ (10,1 мг/л).

Заключение. Анализ концентраций ПСЛЦ, отражающих функцию нормальных антителопродуцентов, показал более выраженную их супрессию при λ-фенотипе ОСЛЦ при большей цитостатической предлеченности и разнонаправленный характер при ХЛЛ без секреции СЛЦ.

Голобоков А. В., Полянская Т. Ю., Карпов Е. Е., Сампиев М. С., Мишин Г. В., Садыкова Н. В., Петровский Д. Ю., Королёва А. А., Ткачук А. И., Ким А. Ю., Зоренко В. Ю.

ПРИЧИНЫ, ПРИВОДЯЩИЕ К РЕВИЗИОННОМУ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЮ ПРИ ГЕМОФИЛИЧЕСКОЙ АРТРОПАТИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, травматолого-ортопедическое отделение

Введение. С ростом числа эндопротезирований суставов у пациентов с гемофилической артропатией неуклонно отмечается и рост количества ревизионных эндопротезирований суставов [1].

Цель работы. Проанализировать причины, приводящие к проведению ревизионного эндопротезирования у больных гемофилией.

Материалы и методы. Проанализировано 105 историй болезни пациентов с гемофилической артропатией, которым проведено ревизионное эндопротезирование коленных или тазобедренных суставов. Все операции проведены в травматолого-ортопедическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период с 2018 по 2021 год. В исследование включены все пациенты с гемофилической артропатией, у которых выполнено ревизионное эндопротезирование. Из исследования исключены пациенты с иной гематологической патологией.

Результаты и обсуждение. Всего за период с 2018 по 2021 г. в травматолого-ортопедическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России проведено 105 операций (100%) ревизионного эндопротезирования. По поводу асептической нестабильности (тугоподвижности, износа компонентов эндопротеза, перегрузки, травмы, остеопорозных изменений в костной ткани протезированных суставов) [2] выполнено 55 (52,4%) оперативных вмешательств с заменой всех компонентов эндопротеза или одного из компонентов эндопротеза. В связи с развившейся перипротезной инфекцией выполнено 50 (47,6%) этапных эндопротезирований с удалением компонентов эндопротеза и установкой артикулирующего или блоковидного спейсера.

Заключение. Исследование показывает, что в настоящее время среди причин, приводящих к ревизионному эндопротезированию у пациентов с гемофилической артропатией, первое место занимает асептическая нестабильность, требующая замены одного или нескольких компонентов эндопротеза. Второе место занимает глубокая перипротезная инфекция, требующая этапного хирургического лечения.

Горенкова Л. Г., Сидорова Ю. В., Рыжикова Н. В., Судариков А. Б., Кравченко С. К.

ПРИМЕНЕНИЕ МАЛЫХ ДОЗ ГЕМЦИТАБИНА В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВОВ / РЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ ГРИБОВИДНОГО МИКОЗА / СИНДРОМА СЕЗАРИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Наиболее распространенными заболеваниями среди кожных Т-клеточных лимфом являются грибовидный микоз и его лейкемический вариант — синдром Сезари. Эти опухоли имеют хронический прогредиентный характер течения. До настоящего времени эффективных методов терапии, особенно поздних стадий заболевания, нет. У около 30% больных отмечается отсутствие эффекта иммунотерапи препаратами интерферона, различных методов лучевой терапии, а также комбинированных схем лечения. Возможности терапии ограничивает возраст пациентов (медиана возраста 62 года), несколько линий предшествующего лечения, что приводит не только к резистентности опухолевых клеток, но и накопленной токсичности. Таким образом, использование потенциально эффективных химиотерапевтических агентов в меньших дозах с редукцией токсичности (в первую очередь миелотоксичности), позволит расширить когорту больных. Применение гемцитабина, доказанно эффективного препарата в лечении ГМ/СС, в малых дозах, но с увеличением продолжительности введения, впервые осуществлено в лечении различных солидных опухолей, где было доказано как минимум сохранение эффективности с редукцией миелотоксичности.

Цель работы. Оценить эффективность применения малых доз гемцитабина в лечении рецидивов / резистентных форм грибовидного микоза / синдрома Сезари.

Материалы и методы. Включено 14 пациентов с верифицированным диагнозом ГМ/СС с рецидивами / резистентными формами.

Результаты и обсуждение. В данном исследовании из 14 больных с резистентными формами ГМ/СС (у 10 пациентов — ГМ, у 3 — СС, у 1 — трансформация ГМ в крупноклеточную лимфому) применялась 6-часовая инфузия гемцитабина в дозе 250 мг/м^2. В результате у 86% больных достигнут общий ответ: в 29% — полная ремиссия, 50% — частичная ремиссия, 21% — стабилизация, прогрессия заболевания — 14% (2 пациента).

Заключение. Данное исследование показало перспективность применения пролонгированных гемцитабина в лечении пациентов различных возрастных групп с поздними стадиями ГМ/СС, у которых как минимум две предшествующие линии терапии не имели эффекта. А именно, был получен общий ответ (ПР/ЧР) в высоком проценте случаев, и также данная схема терапии позволила выполнить лечение у пожилых пациентов. Для оценки долгосрочных результатов необходимо дальнейшее продолжение исследования.

Горенкова Л. Г.[1], Белоусова И. Э.[2], Кравченко С. К.[1], Ковригина А. М.[3], Сидорова Ю. В.[3], Рыжикова Н. В.[3], Лепик Е. Е.[4]

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНЫХ КОЖНЫХ Т-КЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМ: ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ БРЕНТУКСИМАБА ВЕДОТИНА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, [3]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [4]НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой» ФГБОУ ВО ПСПБГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России

Введение. Первичные Т-клеточные лимфомы кожи представляют собой редкую гетерогенную группу лимфопролиферативных заболеваний с преимущественным поражением кожи и подкожно-жировой клетчатки. Половину этих случаев составляет грибовидный микоз (ГМ), около 25% — CD30-позитивные лимфопролиферативные заболевания кожи (CD30+ЛПЗ): первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома (пк-АКЛ) и лимфоматоидный папулез (Лип). При инициирующем лечении больных с ГМ/СС, осуществляемом на территории РФ, около 30% больных оказываются резистентными к различным лечебным воздействиям, особенно на поздних стадиях. Проблемой лечения CD30+ЛПЗ является внекожная диссеминация при пк-АКЛ, неуклонно рецидивирующее течение ЛиП без «светлых промежутков». Данные особенности терапии кожных лимфомдиктуют необходимость поиска новых возможностей лечения. Брентуксимаб ведотин согласно результатам международного рандомизированного исследования ALCANZA показал высокую эффективность в лечении Т- клеточных лимфопролиферативных заболеваний кожи.

Цель работы. Оценить эффективность применения брентуксимаб ведотина у пациентов с кожными Т-клеточными лимфомами в группе неблагоприятного прогноза, получивших как минимум одну линию системной терапии

Материалы и методы. В исследование включен 21 пациент: 16 мужчин и 5 женщин. У 8 пациентов верифицирован диагноз ГМ, у 5 — синдром Сезари, у 6 больных — кожные CD30+ЛПЗ (5 — к-АККЛ, 1 — ЛиП), у 2 — первичная кожная периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная. Диагноз Т-клеточной лимфомы кожи был верифицирован на основании анамнеза заболевания, характера кожных поражений, гистологического, иммуногистохимического, в ряде случаев — и молекулярно-генетического исследований (определение перестройки гена Т-клеточного рецептора) биоптата кожи.

Результаты и обсуждение. Среди больных с ГМ/СС у 12 из 13 диагностированы поздние стадии заболевания. Внекожное поражение диагностировано в 57% случаев. Медиана линий предшествующей терапии составила 3 (от 1 до 8 видов лечения). Общий ответ на лечение достигнут в 91% (у 19 из 21 больного), из них в 53% случаев получена полная ремиссия заболевания, в 31% — очень хорошая частичная ремиссия и в 16% — частичная ремиссия. У 2 пациентов отмечено прогрессирование заболевания (после 1 и 4 цикла). У части пациентов в частичной ремиссии в результате терапии брентуксимаб ведотином, проводилась дополнительная терапия (лучевая терапия, препараты интерферона-альфа, курсы системной терапии), что позволило получить более глубокий противоопухолевый ответ. Из 19 ответивших на лечение пациентов у двух диагностирован ранний рецидив. Переносимость лечения была приемлемой, а токсичность не превышала уже известную, описанную в более ранних исследованиях. Таким образом, у 89% больных сохраняется стойкий общий противоопухолевый ответ (медиана наблюдения 10 месяцев).

Заключение. В группе пациентов с поздними стадиями заболеваниями, неэффективностью к нескольким линиям терапии применение таргетной терапии брентуксимаб ведотином позволило достичь высоких результатов лечения.

Грачёв А. Е., Грибанова Е. О., Рыжко В. В., Гальцева И. В., Капранов Н. Н., Накастоев И. М., Бальжанова Я. Б., Королёва Д. А., Шухов О. А., Звонков Е. Е.

ПЕРВИЧНАЯ ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ТЕРАПИИ МАКРОГЛОБУЛИНЕМИИ ВАЛЬДЕНСТРЕМА ВЫСОКОГО РИСКА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Макроглобулинемию Вальденстрема (МВ) в настоящее время считают неизлечимым заболеванием, несмотря на успехи использования таргетных препаратов. 5-летняя общая выживаемость (ОВ) пациентов из групп очень высокого и высокого риска составляет 36 и 47% соответственно. Малое число полных ответов (ПО) на стандартную терапию и рецидивирующее течение диктуют необходимость поиска новых эффективных лечебных программ для терапии МВ.

Цель работы. Первичная интенсификация терапии МВ высокого риска. Изучение эффективности интенсивной индукционной иммунохимиотерапии и ее сочетания с таргетными препаратами и последующей ауто-ТГСК.

Материалы и методы. Включен 21 пациент. Согласно IPSSWM, 4 и 17 пациентов были в группах среднего и высокого риска соответственно. Гипервискозный синдром был у 12 (57%) пациентов, анемия у 21 (100%), тромбоциты <100 тыс/мкл у 4 (19%), гемолиз у 4 (19%), криоглобулинемия у 4 (19%), ЛАП и спленомегалия у 13 (62%), В-симптомы у 12 (57%). ЛДГ>250 Е/л — у 11 (52%) и альбумин <30 г/л — у 6 (28,5%), β-2-микроглобулин >4 мг/л у 11 (52%) больных. Средние значения PIgM — 45,3 г/л (11–74 г/л), Hb — 82 г/л (56–109 г/л). Мутация MYD88 — L265P была у 16 (76%) и del-17p у 2 (9,5%) пациентов.

Результаты и обсуждение. С февраля 2017 г. по июнь 2020 г. терапия проведена 21 пациенту с МВ. Средний возраст 51,4 года (33–66 лет), 13 мужчин. Четырем пациентам провели 4 курса по ротирующей схеме R-EPOCH\R-BAC. У 17 пациентов использована схема R-EPOCH\R-BAC в комбинации с ибрутинибом. Ауто-ТГСК проведена 15 пациентам. Режим высокодозной консолидации BEAM получили 6 пациентов, у 9 пациентов впервые был использован

Рис. 1. Кумулятивная частота достижения ответов

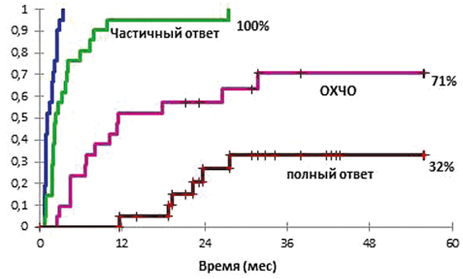


Рис. 2. Кумулятивная частота ПО (P = 0,11)

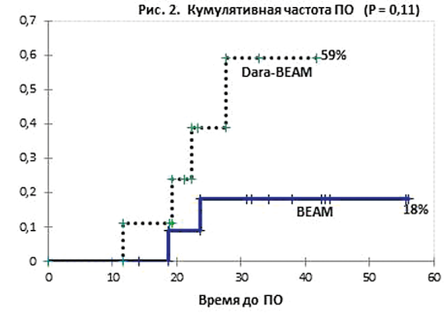


Рис. 3. Общая выживаемость

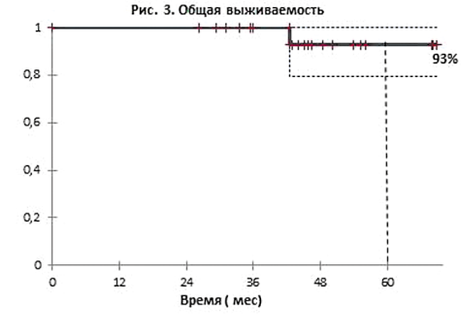
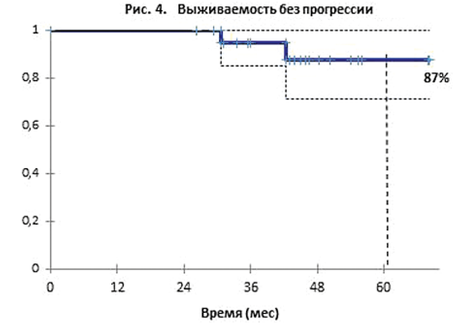


Рис. 4. Выживаемость без прогрессии



новый режим — сочетание программы BEAM с анти-CD38 моноклональным антителом — даратумумабом (Dara-BEAM). Ответ оценивали с использованием модифицированных критериев IWWM-6. При анализе результатов терапии 21 пациента общий ответ составил 100%, частичный ответа (ЧО) достигли — 100%, очень хороший частичный ответ (ОХЧО) — 71% и ПО — 32% (см. рис. 1). При медиане наблюдения 44 месяца 5-летняя ОВ составила 93%, 5-летняя выживаемость без прогрессии (ВБП) — 87%. (см. рис. 3 и 4). Прогрессия через 28 мес. наблюдения была у 1 пациента, не получившего ни таргетных препаратов, ни аутоТГСК. Один пациент умер в ПО от COVID-19-пневмонии. В группе пациентов, получивших иммунохимиотерапию с ибрутинибом и последующую высокодозную консолидацию по программе Dara-BEAM, наблюдается тенденция к увеличению частоты ПО по сравнению с остальными пациентами — 59 и 18% соответственно (см. рис. 2).

Заключение. Программа R-EPOCH\R-BAC с ибрутинибом и последующей высокодозной консолидацией с поддержкой ауто-СКК — высокоэффективная и безопасная лечебная опция для терапии МВ высокого риска, приводящая к достижению глубоких ответов у 71% пациентов, длительным ОВ и ВБП. В то же время первичная интенсификация позволяет реализовать концепцию «стоп»-терапии, что делает её экономически выгодной. Использование высокодозной консолидации по программе Dara-BEAM увеличивает эффективность лечения. Мы продолжаем исследование, что позволит увеличить достоверность полученных результатов.

Грибов В. В.[1], Склянная Е. В.[2], Ватутин Н. Т.[2], Эль-Хатиб М. А.[2]

ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

[1]Городская больница № 2, [2]ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

Введение. Применение низкоселективных химиопрепаратов потенциально может приводить к токсическому поражению быстро обновляющихся клеток, в том числе клеток печени (лекарственный гепатит).

Цель работы. Определение частоты развития лекарственного поражения печени у онкогематологических больных, получавших цитостатическую терапию.

Материалы и методы. Было обследовано 246 пациентов (139 мужчин, 107 женщин), получавших курсы полихимиотерапии для лечения гемобластозов. При оценке степени поражения печени применялись критерии гепатотоксичности Национального института изучения рака (NCCN, CTC) США, в частности показатели общего билирубина, АЛТ, АСТ. Оценка осуществлялась до и после проведения цитостатических препаратов. Статистическая обработка выполнялась в лицензионном пакете программы MedStat.

Результаты и обсуждение. Было выявлено 11 случаев лекарственного поражения печени (4,5%, 95% ДИ 2,3–7,4%). Среди мужчин лекарственный гепатит наблюдался у 10 пациентов (7,2%, 95% ДИ 3,5–12,1%), среди женщин — у 1 (0,9%, 95% ДИ 0–3,7%). Частота выявления лекарственного поражения печени была достоверно выше среди мужчин, чем среди женщин (p=0,024). Гепатотоксичность I степени по NCCN имела место в 9 (81,8%, 95% ДИ 50,9–98,9%) случаев, II степени — в 2 (18,2%, 95% ДИ 1,1–49,1%). Средний уровень билирубина у пациентов при выявлении поражения печени составил 40,8 (36,4;44,9) ммоль/л, АСТ — 69,6 (59,6;79,5) Е/л, АЛТ 66,2 (55,4;91,4) Е/л. Обращает на себя внимание тот факт, что у 5 пациентов (45,5%, 95% ДИ 15,4–77,4%) проявления гепатотоксичности были выявлены после курса полихимиотерапии по схеме BEACOPP.

Заключение. Частота развития лекарственного поражения печени у онкогематологических больных, получающих цитостатическую терапию, составляет 4,5% (95% ДИ 2,3–7,4%). Частота выявления лекарственного поражения печени достоверно выше среди мужчин, чем среди женщин (p=0,024). Почти в половине случаев (45,5%, 95% ДИ 15,4–77,4%) признаки поражения печени наблюдались после проведения курса полихимиотерапии по схеме BEACOPP.

Данилец В. В.[1], Буланов А. Ю.[2], Алекперова С. Б.[1], Мартынова Е. А.[1], Жемчугин Д. Е.[1], Дрозд Т. С.[1], Яроцкая И. А.[1]

ПОКАЗАТЕЛИ ТИТРА ВИРУСНЕЙТРАЛИЗУЮЩИХ АНТИТЕЛ У ЛЮДЕЙ, ВАКЦИНИРОВАННЫХ ОТ COVID-19, И КРИТЕРИИ ИХ ОТБОРА ДЛЯ ДОНОРСТВА АНТИКОВИДНОЙ ПЛАЗМЫ

[1]ГБУЗ «ГКБ им. М.П. Кончаловского ДЗМ», [2]ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Введение. Положительный опыт применения плазмы реконвалесцентов при эпидемиях, вызванных коронавирусами SARS CoV и MERS CoV (Y. Cheng et al., 2005), а также отечественный опыт (А.Ю. Буланов и др., 2020) говорят о возможности применения антиковидной плазмы (АП) реконвалесцентов в комплексной терапии COVID-19. Главным критерием, определяющим терапевтическую эффективность применения АП, служит титр вируснейтрализующих антител (ВНА). С началом массовой вакцинации от COVID-19 стало возможным приглашать для донации АП новую категорию лиц — вакцинированные доноры.

Цель работы. Определить показатели титра ВНА у доноров, вакцинированных от COVID-19.

Материалы и методы. С 07.08.2021 г. по 16.09.2021 г. в трансфузиологическом отделении ГКБ им. М.П. Кончаловского проводилось ретроспективное исследование содержания в сыворотке крови вакцинированных доноров ВНА к SARS-Cov-2. В исследование включили 206 людей, вакцинированных от COVID-19 препаратом «Спутник V». Возраст доноров колебался от 19 до 55 лет (в среднем 39 лет). Распределение по полу — 120 (58,3%) мужчин, 86 (42,2%) женщин. Критериями отбора служили срок с момента введения последней дозы вакцины не менее 30 дней и не более 6 месяцев, отсутствие противопоказаний к донорству. Была проанализирована связь таких характеристик доноров, как пол, возраст, срок вакцинации с титром ВНА. Применялся метод диагностики, основанный на определении наличия или отсутствия цитопатического действия в культуре клеток в зависимости от титра ВНА анализируемой плазмы (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России). Учитывая рекомендации администрации по надзору за качеством продуктов питания и медикаментов США (FDA), использовались следующие градации титра ВНА: 1:160 и более — высокий, 1:80 — промежуточный, 1:40 или 1:20 — низкий. За отсутствие ВНА принимали титр ≤ 1:20. Плазму, полученную от таких доноров, для клинического использования выдавать не рекомендуется. Для дальнейшего донорства АП приглашали тех, чей титр ВНА ≥1:160. Лицам с титром ВНА ≤ 1:40 рекомендовали другие виды донорства. Статистическая обработка данных проводилась в программах Statistica и Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение. Высокий титр ВНА ≥ 1:160 выявлен у 34% доноров, промежуточный (1:80) у 7%, низкие титры ≤ 1:40 у 59%. Титр ВНА свыше 1:320 определялся у 21%, что позволяет рассматривать эту часть доноров как высокоэффективных. Из вакцинированных доноров, у которых была выполнена эффективная донация АП, больше мужчин — 57%. Установлено, что вероятность получения АП с высоким титром ВНА выше у доноров мужчин в возрастной группе 34–55 лет по сравнению с более молодыми донорами. Таким образом, наиболее значимыми критериями отбора лиц вакцинированных от COVID-19 для донорства АП являются мужской пол и возраст от 34 лет.

Заключение. Не у всех лиц, вакцинированных от COVID-19, может быть выполнена эффективная донация АП. Более половины заготовленной АП содержит низкие титры ВНА и не может быть рекомендована для клинического применения. Свыше трети вакцинированных доноров может стать высокоэффективными донорами АП, рекомендованной для клинического применения у пациентов с COVID-19.

Данилина А. М., Рыжко В. В., Двирнык В. Н., Обухова Т. Н., Накастоев И. М., Бальжанова Я. Б., Новикова А. А., Грибанова Е. О.

ВОВЛЕЧЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Поражение центральной нервной системы (ЦНС) при множественной миеломе (ММ) встречается крайне редко (~1% больных) и сопряжено с неблагоприятным прогнозом. Может проявляться в различных формах, включая интратумор и вовлечение оболочек головного мозга (ГМ). Среднее время от диагностики ММ до развития поражения ЦНС составляет 6–18 месяцев, и может проявляться как в дебюте так и в рецидиве заболевания.

Цель работы. Демонстрация случаев поражения ЦНС при ММ.

Материалы и методы. С 2013 по 2021 г. у 7/253 (2,8%) пациентов с ММ было выявлено поражение ЦНС. 4 женщины и 3 мужчин в возрасте 35–68 лет. У всех больных была III стадия заболевания по классификации ISS. Поражение оболочек ГМ было у всех больных, а у 4 из них еще и интратумор. Было проведено от 1 до 4 линий терапии до развития рецидива с поражением ЦНС. Четырем пациентам выполнена трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови.

Результаты и обсуждение. Поражение ЦНС у всех больных выявлено в рецидиве ММ. Медиана времени от установления диагноза до развития поражения ЦНС составила 10,9 месяца (4,7–65 месяцев). Клинические проявления: когнитивные нарушения, дезориентация во времени, пространстве и личности, положительный симптом Кернига, нижний парапарез с нарушением функции тазовых органов, дизартрия, судорожный синдром, нарушение зрения, парез лицевых нервов, экзофтальм, слуховые галлюцинации, эпизоды потери сознания до сопора со спонтанным восстановлением сознания. При МРТ головного мозга изменения визуализировали лишь у 4 пациентов: очаговое поражение различных отделов ГМ, признаки отека, утолщение и постконтрастное усиление оболочек ГМ (рис. 1). Лабораторные характеристики спинномозговой жидкости (СМЖ) представлены в таблице: цитоз составил 163/3–5181/3 (медиана 1812/3), 93–98% плазматических клеток (рис. 2). На основании результатов лабораторных исследований СМЖ был подтвержден исходный клон плазматических клеток, который обнаруживался в костном мозге в дебюте ММ. Всем пациентам проводилась комбинированная терапия: системная химиотерапия с включением иммуномодуляторов, алкилирующих агентов, моноклонального антитела (даратумумаб); интратекальное введение цитостатических препаратов (цитарабин, метотрексат дексаметазон). Трем пациентам выполнялась лучевая терапия на область всего ГМ. Медиана времени от начала лечения нейролейкемии до смерти составила 174 дня (2–479 дней).

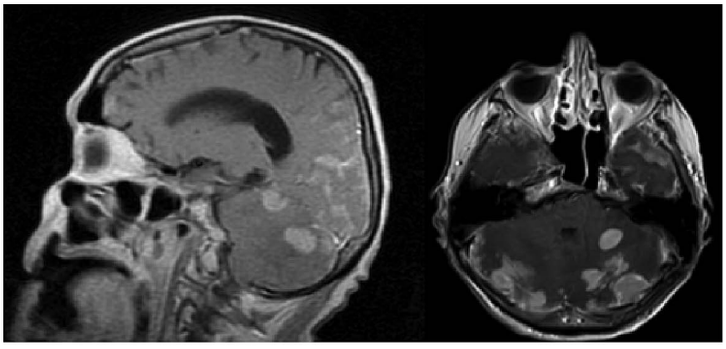


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки 71 года: очаги в обоих полушариях мозжечка, в теменных и затылочных долях, субкортикальных отделах лобных и височных долей, утолщение оболочек головного мозга, компримирование 4-го желудочка

Заключение. Диагностика поражения ЦНС затруднена в связи с неспецифичностью клинических проявлений, которые включают в себя общемозговую и очаговую неврологическую симптоматику, а также психические нарушения. При наличии у пациента неврологических нарушений, не обусловленных другими причинами (гиперкальциемия, гипервискозный синдром, уремия, лекарственная токсичность), необходимо проводить дифференциальную диагностику в том числе и с поражением ЦНС. Обследование должно включать: МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением, исследование СМЖ (цитологическое, иммунохимическое, иммунофенотипическое, цитогенетическое) для подтверждения клональности плазматических клеток. Целесообразно проведение системной химиотерапии в комбинации с интратекальным введением цитостатических препаратов, лучевой терапии.

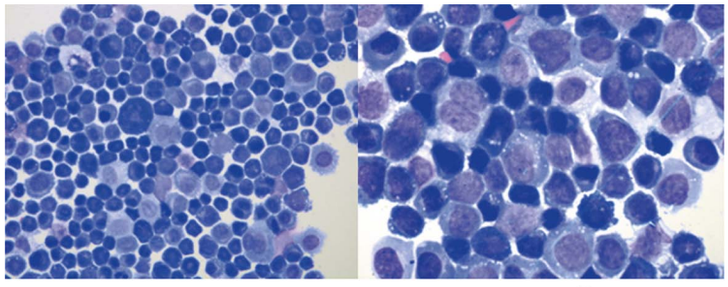


Рис. 2. Цитологическое исследование спинномозговой жидкости: плазматические клетки 93%, омоложенные формы с двух-, трех-, четырехъядерными клетками, с вакуолизацией цитоплазмы

Таблица. Лабораторные характеристики спинномозговой жидкости

Пациент, возраст	Цитоз, 000/3	% плазматических клеток	Белок, г/л	Парпротеин	Иммунофенотип	Цитогенетическое исследование
К.Е.В., 46 лет	3003	93	2,4	СЛЦ k 768 мг/л	CD138+/CD38+/CD45low/CD19-	t (11;14)(q13;q32)
М.Л.А., 68 лет	339	95	5,752	Gλ 1,7 г/л СЛЦ λ 845 мг/л	CD138+CD38+CD45-CD19-CD56+CD27-CD81-CD117-	не выполняли
М.Р.И., 62 года	163	95	0,38	СЛЦ k следы	не выполняли	не выполняли
А.А.Г., 44 года	1812	98	1,6	СЛЦ k 196 мг/л	CD138+CD38+CD45-CD19-CD56+CD27-	не выполняли
П.П.А., 35 лет	5181	93	1,06	Gλ следы	CD138+CD38+CD45-CD19-CD56-CD27-	делеция 13q/моносомия 13; амплификация 1q21
М.Т.В., 56 лет	375	97	1,55	СЛЦ λ 136 мг/л	CD138+CD38+CD45+CD19-CD56-	t(14;16)(q32;q23), интерстициальная делеция 13q14, амплификация 1q21
А.А.Х., 58 лет	1830	93	5,9	G k 1,25 г/л СЛЦ k следы	CD138+CD38+CD45-CD19-CD56-	не выполняли

Девлетбиева М. Р.

ОСОБЕННОСТИ МАНИФЕСТАЦИИ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

ГБУЗ «Самарская областная детская клиническая больница им. Н.Н. Ивановой», кафедра госпитальной педиатрии

Введение. Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) остается наиболее частой онкологической патологией в детском возрасте. Симптомы ОЛЛ у детей разнообразны, часто неспецифичны. При ОЛЛ ведущими синдромами являются костномозговой недостаточности и опухолевой массы. Изучение и выявление наиболее характерных симптомов на начальных этапах ОЛЛ играет ключевую роль в оптимизации тактики ведения таких пациентов и ускорении постановки правильного диагноза.

Цель работы. Проанализировать комплекс клинико-лабораторных проявлений у детей с впервые выявленным ОЛЛ.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезней пациентов с ОЛЛ, впервые поступивших в онкогематологическое отделение ГБУЗ «СОДКБ им. Н.Н. Ивановой» в период 2017–2019 гг.

Результаты и обсуждение. В исследование включено 37 детей, средний возраст 6,5 года (мальчики — 56,8%). Преобладал В-линейный вариант, только у 4 детей (10,8%) был Т-клеточный лейкоз. У 2 пациентов (5,4%) выявлено вовлечение в патологический процесс ЦНС. Средняя продолжительность заболевания до поступления в специализированное отделение составила 22,6 дня. Наиболее частой жалобой при поступлении были изменения в общем анализе крови (ОАК) — 97,3% (36), нарушение общего самочувствия — 94,6% (35) и лихорадка — 86,5% (32). В клинике преобладали симптомы костномозговой недостаточности. Проявления анемического синдрома обнаружены у 94,6% (35) пациентов, кожный геморрагический синдром — у 51,4% (19), кровоточивость со слизистых отмечена только у 8,1% (3) пациентов. Лимфопролиферативный синдром выявлен при поступлении по результатам УЗИ у 89,2% (33) пациентов, увеличение печени и селезенки встречались одинаково часто — по 75,5% (28), их комбинация — в 64,9% (24) случаев, а увеличение лимфатических узлов любой локализации — в 40,5% (15) случаев. К редким проявлениям ОЛЛ относятся жалобы на жидкий стул (5–13,5%), тошноту (8–21,6%) и рвоту (4–10,8%). В нашем исследовании все 5 опорных симптомов ОЛЛ: гепато- и спленомегалия, бледность, геморрагический синдром и лихорадка выявлены у 24,3% (9) детей, 4 симптома — у 35,1% (13). Только в 2 случаях (5,4%) у пациентов было 2 из вышеназванных симптомов. В ОАК у большинства пациентов обнаружены типичные для ОЛЛ изменения: нормохромная нормоцитарная (28–75,7%) анемия различной степени тяжести (32–86,5%), тромбоцитопения (25–67,5%), лейкоцитоз (20–54,1%). Бласты в периферической крови выявлены у большинства пациентов (32–86,5%). Большинство детей (13–35,1%) направлены в специализированное отделение участковым педиатром, 24,3% (9) — узким специалистом, 13,5% (5) доставлены бригадой СМП. Четверть пациентов поступили самотеком. Несмотря на типичную лабораторную и клиническую картину, лейкоз в качестве направительного диагноза установлен только у 43,2% (16) детей (СМП — 100% случаев, участковый педиатр — 60%, узкий специалист — 25%).

Заключение. Для большинства пациентов на момент манифестации характерны классические симптомы ОЛЛ с наличием у более чем половины пациентов 4 и более типичных клинических проявлений, всех лабораторных признаков — у трети пациентов, бластных клеток в ОАК — у абсолютного большинства. Выявлена низкая настороженность врачей в отношении ОЛЛ, особенно специалистов узкого профиля.

Демин М. В.[1], Тихомиров Д. С.[1], Бидерман Б. В.[1], Дроков М. Ю.[1], Судариков А. Б.[1], Туполева Т. А.[1], Филатов Ф. П.[2]

ВОЗНИКНОВЕНИЕ ШТАММОВ ЦМВ, УСТОЙЧИВЫХ К ГАНЦИКЛОВИРУ, У РЕЦИПИЕНТОВ АЛЛО-ТГСК

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ФГБНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова»

Введение. Реципиенты аллогенных стволовых гемопоэтических клеток подвержены развитию ЦМВ-инфекции. В ходе естественного мутационного процесса или при длительном применении ганцикловира в субоптимальных дозах могут возникнуть устойчивые ЦМВ-штаммы. Сроки их возникновения и связь с течением инфекции малоизучены. У трех реципиентов алло-ГСК в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России были выявлены мутации, ассоциированные с устойчивостью к действию ганцикловира и обладающие разным фактором резистентности IC50 (от 1,9 до 8).

Цель работы. Определение времени возникновения мутаций устойчивости к ганцикловиру у реципиентов алло-ГСК и анализ их влияния на вирусную нагрузку.

Материалы и методы. Исследовано 48 архивных образцов ДНК ЦМВ, выделенной из крови реципиентов алло-ТГСК, до и после детекции мутаций устойчивости. Пациент 1: мутация C592G (фактор устойчивости IC50=2.9); пациент 2: мутация C603W (IC50=8); пациент 3: мутация C607F (IC50=1.9). Вирусная нагрузка определялись с помощью набора «АмплиСенс EBV / ЦМВ / HHV6-скрин-FL», ООО «ИнтерЛабСервис». Поиск мутаций в ДНК ЦМВ осуществлялся в программе MRA mutation resistance analyzer: сравнивали последовательности нуклеотидов с референсной последовательностью штамма Merlin.

Результаты и обсуждение. Показано, что мутации устойчивости не присутствуют изначально в вирусном штамме, а их возникновение ассоциировано с нарастанием вирусной нагрузки до 10 000 копий и выше. Величина IC50 для мутации коррелировала с величиной вирусной нагрузки и объемом противовирусной терапии. Время от выполнения трансплантации до выявления мутаций варьировало в широком диапазоне: от 124 до 1184 дней после трансплантации. Необходимость своевременного выявления и определения типа мутации в ДНК ЦМВ очевидна и актуальна. Поскольку секвенирование крайне трудоёмкий и трудозатратный метод, подобная задача может быть решена путем разработки тест-системы на основе rt-PCR для выявления мутаций с наибольшим фактором резистентности.

Заключение. Выявление мутаций, потенциально приводящих к устойчивости к действию ганцикловира и его производных, возможно во время активной вирусной репликации ещё до назначения противовирусных препаратов. Детекция мутаций устойчивости позволяет своевременно скорректировать терапевтическую тактику. Скрининг реципиентов алло-ТГСК на наличие подобных мутаций является актуальной задачей практической гематологии.

Денисова Е. Н., Пурло Н. В., Тишкова Д. Э., Тихомиров Д. С., Галстян Г. М.

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (НКВИ) У ПАЦИЕНТОВ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ (ММ), ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. У больных ММ и хронической болезнью почек, получающих лечение программным гемодиализом (ГД), повышен риск заболевания НКВИ.

Цель работы. Изучить особенности заболевания НКВИ больных ММ, получающих лечение ГД.

Материалы и методы. В исследование включено 10 больных ММ, получающих лечение ГД (6 женщин, 4 мужчин). Средний возраст — 64±4,8 года. Всех больных регулярно обследовали методом полимеразной цепной реакции на наличие РНК вируса SARS-CoV-2. Больных с выявленной НКВИ госпитализировали

в специализированный стационар в течение первых суток после выявления вируса. Степень поражения легких оценивали по данным компьютерной томографии (КТ). Исследования на антитела класса G к SARS-CoV-2 проводили полуколичественным методом иммуноферментного анализа, уровень оценивали через коэффициент позитивности (КП).

Результаты и обсуждение. У 9 из 10 больных была ремиссия ММ. Заболели НКВИ 7 из 10 больных. У 6 заболевших НКИ больных была полная ремиссия ММ (из них у 3 ранее была выполнена трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток), у 1 больного — рецидив ММ, ему была начата химиотерапия по программе RD. Все больные не были вакцинированы от НКВИ. У всех заболевших диагностирована двусторонняя пневмония (медиана — КТ 2 (от КТ 1 до КТ 3). Проводилась терапия глюкокортикостероидами, тоцилизумабом, антикоагулянтами, ГД. Умерли 2 из 7 больных, у обоих умерших была сопутствующая патология (декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет), у одного больного — рецидив ММ. Концентрации в сыворотке иммуноглобулинов G, A и M у всех заболевших больных были в пределах референсных значений. При повторном обследовании реконвалесцентов содержание иммуноглобулинов крови значимо не изменилось у 4 выживших больных, у одной больной выявлена вторичная гипогамма-глобулинемия. Через 1 мес. после COVID-19 КП, косвенно отражающий уровень противовирусных антител у больных, составил 6,3±3,2; через 3 мес — 5,5±1,8, через 6 мес. титр антител снизился, и все больные были вакцинированы.

Заключение. Больные ММ, получающие лечение ГД, представляют собой группу риска по заболеванию НКИ даже в состоянии ремиссии, среди них высок риск неблагоприятного исхода, особенно при наличии коморбидных состояний, рецидиве заболевания. После перенесенной НКИ больных ММ наблюдалось повышение титра антител SARS-CoV-2 IgG, который снизился через 6 мес. Вакцинация позволила уменьшить риск повторного заражения.

Джумабаева Б. Т., Бирюкова Л. С., Марьина С. А.

ТЕРАПИЯ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СОПРОВОЖДАВШИХСЯ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Терапия лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ), ассоциированных поражением почек и почечной недостаточностью, является серьезной проблемой. Единой тактики лечения не существует.

Цель работы. Сравнительная эффективность монотерапии бендамустином и комбинации бендамустина с ритуксимабом (BR) у пациентов с ЛПЗ, сопровождавшихся поражением почек.

Материалы и методы. В исследование включено 11 пациентов, мужчин 7, женщин 4, медиана возраста 63 года (от 39 лет до 77 лет) с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) (n=9), лимфомой маргинальной зоны (ЛМЗ) (n=2), сопровождавшихся при манифестации поражением почек и почечной недостаточностью. Гломерулонефрит установлен у 6 пациентов (МПГН, n=2; МКГН, n=2; ФГН, n=1; ГНМИ, n=1) и тубулоинтерстициальный нефрит — у 1. Сочетание опухолевой лимфоидной инфильтрации паренхимы почек с нефритом определено у 4 пациентов, с тромботической микроангиопатией у 2, с выраженным нефросклерозом — у 1. Терапия проводилась в режиме монотерапии бендамустином, n=5 и комбинацией BR, n=6.

Результаты и обсуждение. При монотерапии бендамустином у всех 5 пациентов достигнута частичная ремиссия (ЧР), но в течение первого года наблюдался рецидив у 1-го и через 13–17 месяцев у 4 пациентов. На терапии BR полная ремиссия (ПР) достигнута у 4 пациентов, ЧР — у 2. Рецидив заболевания наблюдался у 4 пациентов спустя 31–46 месяцев, а у 3 сохраняется полная ремиссия по настоящее время, период наблюдения 45–79 месяцев. Гематологическая и негематологическая токсичность наблюдалась невыраженной степени.

Заключение. В лечении ХЛЛ и ЛМЗ, сопровождающихся нефритом, программа BR более эффективна в сравнении с монотерапией бендамустином по достижении ремиссии и безрецидивной выживаемости, а также безопасна и может быть применена в терапии первой линии.

Дмитрова А. А., Дроков М. Ю., Туполева Т. А., Кузьмина Л. А., Васильева В. А., Довыденко М. В., Попова Н. Н., Ахмедов М. И., Никифорова Н. Н., Дубняк Д. С., Старикова О. С., Тихомиров Д. С., Демин М. В., Паровичникова Е. Н.

ВЛИЯНИЕ ЦМВ-СЕРОПОЗИТИВНОСТИ В ПАРАХ ДОНОР / РЕЦИПИЕНТ НА ЧАСТОТУ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЦМВ-ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ-инфекция) является одним из наиболее частых осложнений у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Известно, что частота возникновения ЦМВ-инфекции имеет прямую связь с серологическим статусом донора и реципиента (Д / Р).

Цель работы. Сравнить частоту возникновения ЦМВ-инфекции у пациентов после алло-ТГСК на сроках + 30, +90, +180 дней после трансплантации в зависимости от серологического статуса Д / Р на этапе до алло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование включено 108 пациентов с гемобластозами и неопухолевыми заболеваниями системы крови. На этапе до алло-ТГСК всем донорам и реципиентам проводили исследование крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) на наличие антител класса G к цитомегаловирусу. В зависимости от ЦМВ-статуса пар Д / Р были сформированы подгруппы, в которых в последующем оценивали вероятность развития ЦМВ-инфекции на разных сроках после алло-ТГСК. ЦМВ-инфекцию подтверждали обнаружением ДНК цитомегаловируса методом полимеразной цепной реакции. Характеристика пациентов представлена в таблице.

Результаты и обсуждение. Детально результаты указаны в таблице. На основании проведённого анализа было показано, что ЦМВ-инфекция на всех исследуемых сроках чаще возникает в случае ЦМВ-серопозитивности пары Д+ / Р+, а также в подгруппе Д- / Р+, когда реципиент инфицирован до планируемой алло-ТГСК. Наименьшая частота развития ЦМВ-инфекции отмечена в случае ЦМВ-серонегативности реципиента, даже если донор серопозитивен.

Заключение. Несмотря на внедрение стратегий профилактики, превентивной терапии, ЦМВ-инфекция остаётся серьёзным и жизнеугрожающим осложнением у пациентов после алло-ТГСК. Определение ЦМВ-статуса пары Д / Р до планируемой ТГСК является особенно важным, так как на этом этапе диагностики выделяют пациентов из группы наиболее высокого риска развития ЦМВ-инфекции. Категории этих пациентов требуют индивидуального подхода к профилактике ЦМВ-инфекции и, возможно, более длительному мониторингу ЦМВ-инфекции в посттрансплантационном периоде.

Таблица. Характеристика пациентов и влияние ЦМВ-статуса на ЦМВ-инфекцию/ЦМВ-болезнь

Характеристика пациентов	Д-/Р- N=9	Д+/Р- N=8	Д-/Р+ N=15	Д+/Р+ N=76	p-значение[1]
Пол, n (%)					
жен	3 (33%)	6 (75%)	9 (60%)	44 (58%)	0,39
муж	6 (67%)	2 (25%)	6 (40%)	32 (42%)	
Возраст, медиана (IQR)	37 (30–41)	29 (23–46)	35 (29–47)	37 (28–43)	0,79
Диагнозы, n (%)					
Апластическая анемия	-	-	-	1 (1,3%)	
Лимфома	2 (22%)	-	-	1 (1,3%)	
Миелодиспластический синдром	-	-	1 (6,7%)	12 (16%)	
Острый лимфобластный лейкоз	3 (33%)	3 (38%)	6 (40%)	25 (33%)	0,18
Острый миелоидный лейкоз	3 (33%)	5 (62%)	6 (40%)	35 (46%)	
Первичный миелофиброз	-	-	1 (6,7%)	-	
Хронический лимфолейкоз	-	-	1 (6,7%)	-	
Хронический миелолейкоз	1 (11%)	-	-	1 (1,3%)	
Хронический миеломоноцитарный лейкоз	-	-	-	1 (1,3%)	
Вид кондиционирования, n (%)					
Миелоаблативный режим	1 (11%)	2 (25%)	3 (20%)	9 (12%)	0,52
Режим пониженной интенсивности	8 (89%)	6 (75%)	12 (80%)	67 (88%)	
Трансплантат, n (%)					
Костный мозг	1 (11%)	-	3 (20%)	17 (22%)	0,60
Стволовые клетки крови	8 (89%)	8 (100%)	12 (80%)	59 (78%)	
Вид ТГСК, n (%)					<0,001
Аллогенная родственная совместимая	1 (11%)	1 (12%)	3 (20%)	24 (32%)	
Аллогенная неродственная совместимая	4 (44%)	-	8 (53%)	16 (21%)	
Аллогенная неродственная несовместимая	-	-	4 (27%)	8 (11%)	<0,001
Аллогенная родственная несовместимая (гаплоидентичная)	4 (44%)	7 (88%)	-	28 (37%)	
Острая реакция «трансплантат против хозяина», n (%)					
Да	4 (44%)	3 (38%)	4 (27%)	17 (22%)	0,39
Нет	5 (56%)	5 (62%)	11 (73%)	59 (78%)	
ЦМВ-инфекция (0–30 дней после алло-ТГСК), n (%)					
Нет	9 (100%)	8 (100%)	7 (47%)	56 (74%)	0,007
Да	-	-	8 (53%)	20 (26%)	
ЦМВ-инфекция (30–90 дней после алло-ТГСК), n (%)					
Нет	8 (89%)	3 (38%)	3 (20%)	28 (37%)	0,007
Да	1 (11%)	5 (62%)	12 (80%)	48 (63%)	
ЦМВ-инфекция (90–180 дней после алло-ТГСК), n (%)					
Нет	7 (88%)	2 (50%)	10 (83%)	48 (77%)	0,52
Да	1 (12%)	2 (50%)	2 (17%)	14 (23%)	
Рецидив, n (%)					
Да	1 (11%)	2 (25%)	2 (13%)	11 (14%)	0,85
Нет	8 (89%)	6 (75%)	13 (87%)	65 (86%)	
Смерть, n (%)					
Да	3 (33%)	2 (25%)	4 (27%)	18 (24%)	0,91
Нет	6 (67%)	6 (75%)	11 (73%)	58 (76%)	

[1]Fisher's exact test; Kruskal-Wallis rank sum test

Докшина И. А.[1], Лагунова О. Р.[1], Минаева Н. В.[1], Фокина Е. С.[2], Исаева Н. В.[2], Сарпова М. В.[2], Максимов О. Д.[2], Эндакова А. И.[2], Данилова И. Н.[2]

МИНИМАЛЬНАЯ ОСТАТОЧНАЯ БОЛЕЗНЬ – ИНДИКАТОР ПРОГНОЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ Ph-ПОЗИТИВНОГО ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА

[1]ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России»

Введение. Диагностика полной ремиссии (ПР) включает молекулярно-генетические исследования, направленные на выявление минимальной остаточной болезни (МОБ). Ph-позитивный вариант встречается у 25–30% взрослых больных ОЛЛ. Алгоритмы на основе уровня МОБ включают режимы деэскалации и интенсификации с применением трансплантационных технологий.

Цель работы. Прогностическая значимость МОБ на этапах лечения взрослых больных Ph+ОЛЛ.

Материалы и методы. В исследование включен 31 пациент с В-линейным Ph+ОЛЛ. Медиана возраста 52 года, мужчин — 13, женщин — 18. Экспрессия миелоидных антигенов CD13, CD33 выявлена в 23%. Транслокация (9;22) диагностирована у 25 (81%) больных, только химерный онкоген BCR-ABL (FISH-методом) — у 6 (19%), у 3 — множественные комплексные нарушения кариотипа. Определение МОБ выполнялось после индукции/консолидации, каждые 3 мес. на поддерживающей терапии, 1 раз в 6 мес. после снятия с протокола 1 год, далее — по показаниям.

Результаты и обсуждение. Всем больным на этапе индукции применялся ИТК1 — иматиниб. При анализе индукционного лечения морфологическая ремиссия достигнута у 29 (94%) пациентов. Ранняя летальность констатирована у 2 (6%) больных от инфекционных осложнений. Резистентный Ph+ОЛЛ не зарегистрирован. Из 29 (94%) больных, у которых констатирована морфологическая ПР, у 15 (52%) — определена молекулярная ремиссия (МР). Экспрессия химерного онкогена bcl/abl в диапазоне от 0,45 до 7,5% (по шкале IS) определялась у 14 (48%) пациентов. На этапе консолидации у 2 больных констатирован летальный исход от инфекционных осложнений. Достижение МОБ-негативности после курсов консолидации установлено еще у 5 пациентов. Перед поддерживающим лечением ПР сохранялась у 27 (100%), МР — у 17 (63%) больных. Учитывая МОБ-позитивность, 10 (37%) пациентам проведена смена ИТК1 на ИТК2 — дазатиниб. При мониторинге МОБ на этапе поддерживающего лечения у 10 (53%) пациентов констатирована потеря МР: персистенция химерного онкогена bcl/abl в костном мозге, вплоть до его исчезновения, и вновь наблюдалось его повышение в сроки от 5 до 18 мес. при сохранении морфологической ПР. На любом этапе ПР есть риск развития молекулярного рецидива, за которым следует гематологический рецидив. У 15 (56%) МОБ-позитивных больных через 6–18 мес., у 1 — через 5 лет диагностирован морфологический рецидив. Семь (28%) больных без признаков прогрессии живы в течение 6, 8, 10, 14, 51, 52 мес. и 10 лет, 2 — во второй ремиссии выполнена родственная HLA-идентичная аллогенная ТГСК, 2 — неродственная алло-ТГСК. Молекулярная ремиссия сохраняется у 7 (63%) пациентов.

Заключение. Мониторинг МОБ является обязательной диагностической опцией на всех этапах лечения для стратификации групп риска с целью разработки новых риск-адаптированных программ лечения больных Ph+ОЛЛ с применением ИТК нового поколения, трансплантационных технологий.

Дорофеева А. И., Шипунова И. Н., Лучкин А. В., Фидарова З. Т., Михайлова Е. А.

ХАРАКТЕРИСТИКИ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ КОСТНОГО МОЗГА БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ ДО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Апластическая анемия (АА) — это редкое заболевание, характеризующееся панцитопенией и аплазией костного мозга (КМ), вызванными гибелью стволовых клеток крови (СКК). По степени выраженности цитопении выделяют нетяжелую (НАА), тяжелую (ТАА) и сверхтяжелую формы АА. Ведущей причиной АА считается аутоиммунная атака на СКК, однако

что происходит при этом со стромальными клетками, формирующими нишу для СКК, остается до конца неясным.

Цель работы. Изучить пролиферативные и дифференцировочные характеристики мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (ММСК), выделенных из КМ больных АА в дебюте заболевания.

Материалы и методы. Исследованы образцы КМ 35 первичных больных АА и 22 здоровых доноров (табл. 1). Все пациенты и доноры подписали информированное согласие. ММСК получали по стандартной методике. Анализировали время, необходимое для формирования конфлуентного подслоя после первичной посадки клеток КМ (время до П0), время удвоения популяции, суммарную клеточную продукцию за 4 пассажа. В ММСК оценивали относительный уровень экспрессии (ОУЭ) некоторых генов и способность этих клеток к дифференцировке в костном и жировом направлениях. ОУЭ оценивали с помощью ПЦР в реальном времени. Дифференцировки вызывали путем культивирования в среде, содержащей соответствующие индукторы. Достоверность отличий оценивали по t-критерию Стьюдента и U-критерию Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение. Показатели пролиферации ММСК больных АА достоверно отличаются от ММСК доноров (табл. 2). В ММСК больных АА достоверно увеличено время до П0 и время удвоения популяции, то есть ММСК больных АА медленнее делятся. Суммарная клеточная продукция не отличается в культурах ММСК больных АА и доноров. Следовательно, пролиферативный потенциал этих предшественников не нарушен, но снижена скорость деления ММСК. ОУЭ некоторых генов, регулирующих пролиферацию, достоверно отличается в ММСК больных АА и доноров (табл. 3). Экспрессия генов-рецепторов к ростовым факторам (FGFR1, FGFR2 и PDGFRA) существенно и достоверно повышена в ММСК больных АА. Следовательно, выявленные нарушения пролиферации ММСК больных АА не связаны с нарушением сигнальных путей FGF1 и PDGF. Безусловно, необходимо выяснить, повреждение какого сигнального пути, регулирующего пролиферацию ММСК, приводит к таким выраженным нарушениям. При анализе результатов индукции стромальных дифференцировок оказалось, что среди ММСК больных ТАА гораздо выше доля культур, в которых не удалось вызвать дифференцировку, в сравнении с ММСК больных НАА (67% против 31%). ММСК, не способные дифференцироваться в указанных направлениях, имеют увеличенное время до П0 и время удвоения популяции, а также сниженную суммарную клеточную продукцию, что особенно выражено в ММСК больных ТАА (данные не приведены). Однако небольшой объем выборок не дает возможности оценить достоверность полученных различий.

Заключение. Итак, выявлены нарушения в пролиферативных и дифференцировочных характеристиках ММСК больных АА в дебюте заболевания. Требуется дальнейшее детальное исследование показанных изменений.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, грант № 19-015-00280.

Таблица 1. Характеристики больных АА и здоровых доноров, включенных в исследование

	N, человек	Средний возраст, годы	Мужчин/женщин
Доноры	22	29,9±2,5	11/11
АА	35	30,4±1,7	20/15
НАА	19	32,9±1,9	9/10
ТАА	16	27,5±2,9	11/5

Таблица 2. Характеристики ММСК, полученных из КМ здоровых доноров и больных АА

	Время до П0, дни	Время удвоения популяции, дни	Суммарная продукция за 4 пассажа, млн
Доноры	13,4±1,3	3,8±0,2	14,5±2,2
АА	18,9±1,9*	6,7±0,7*	14,2±3,4
НАА	19,7±2,1*	6,5±0,8*	17,5±5,4
ТАА	20,3±2,2*	7,4±1,2*	10,2±2,5

* — указывает на статистически достоверные отличия от группы ММСК доноров (p<0,05)

Таблица 3. Относительный уровень экспрессии некоторых генов в ММСК, полученных из КМ здоровых доноров и больных АА

	FGFR1	*FGFR2*	*PDGRFA*
Доноры	0,08±0,02	0,24±0,06	0,41±0,08
АА	1,03±0,20*	1,63±0,40*	1,24±0,22*
НАА	1,07±0,24*	1,72±0,58*	1,52±0,34*
ТАА	0,97±0,34*	1,52±0,58	0,85±0,21*

* — указывает на статистически достоверные отличия от группы ММСК доноров (p<0,05)

Дорохина Е. И., Моисеева Т. Н., Шуплецова И. А., Ковригина А. М.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ НОДУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА С ЛИМФОИДНЫМ ПРЕОБЛАДАНИЕМ (НЛХЛП) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ПОДВАРИАНТА (ИГХП) ОПУХОЛИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. НЛХЛП — редкое индолентное заболевание с благоприятным прогнозом и клиническим течением, по данным международных исследователей, у 80% больных отмечаются локальные стадии заболевания и классический иммуногистохимический подвариант (кИГХП), крайне редко встречается экстранодальное поражение, в том числе поражение костного мозга. Часто больные не нуждаются в проведении химиотерапии, применяется локальная лучевая терапия и динамическое наблюдение. Для заболевания характерно рецидивирующее течение и возможность трансформации в ДБККЛ в 3–10% случаев.

Цель работы. Охарактеризовать собственный опыт диагностики и лечения НЛХЛП, продемонстрировать особенности клинического течения в зависимости от ИГХП опухоли.

Материалы и методы. Диагностика НЛХЛП проведена в соответствии с критериями ВОЗ 2017 г. Выполнена оценка клинического течения заболевания у 150 больных НЛХЛП, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2010 по 2021 г. Среди неклассических ИГХП учитывалось наличие и преобладание (более 50% площади среза) участков, напоминающих В-клеточную крупноклеточную лимфому, богатую Т-клетками и/или гистиоцитами (THRLBCL-подобных) в субстрате опухоли.

Результаты и обсуждение. В общей группе из 150 больных с медианой возраста 40 лет распространенные стадии (РС) отмечены у 89 (60%), В-симптомы — у 65 (43%), экстранодальное поражение (ЭП) — у 54 (36%) больных. Рецидивы (Р) — у 27 (18%), опухолевая трансформация (ОТ) в ДБККЛ — у 12 (8%) пациентов. Неклассические ИГХП– у 117/150 (78%): РС — 80 (69%), В-симптомы — 59 (50%), ЭП — 51 (44%): поражение печени — 22 (19%), селезенки — 36 (31%), костного мозга — 25 (21%), костей — 17 (15%). Р отмечены у 22 (19%) больных. Группа больных с ИГХП без THRLBCL-подобных участков — 87 (58%): РС — 33 (38%), ЭП — 12 (14%), поражение костного мозга — 6 (7%). Р — у 17 (20%) больных. Группа больных с ИГХП с THRLBCL-подобных участков — 63(42%) пациента: РС — 55 (87%), ЭП — 40 (64%): поражение костного мозга — 23 (37%), поражение печени — 25 (40%), поражение селезенки — 35 (56%). Р отмечены у 10 (16%) больных. Группа с ИГХП с преобладанием THRLBCL-подобных участков — 32 (21%) больных: РС — 31 (97%), ЭП — 25 (78%): поражение костного мозга — у 25 (78%), печени — у 18 (56%), селезенки — у 19 (59%) пациентов.

Заключение. В группе больных, наблюдавшихся в НМИЦ гематологии, пациенты с неблагоприятным неклассическим ИГХП составляют 78%, при этом 60% больных — с РС заболевания, 36% — с ЭП, что, возможно, связано с индолентным течением заболевания. Пациенты годами могут не обращаться к врачу при наличии увеличенных лимфоузлов и отсутствии других симптомов болезни. Применение морфологического

критерия — наличие THRLBCL-подобных участков в субстрате опухоли — позволяет выделить неблагоприятную группу больных по клиническому течению, которая составляет 42% больных, с распространенными стадиями в 87%, экстранодальным поражением в 64%, поражением костного мозга в 34%, опухолевой трансформацией в ДБККЛ в 16%, что необходимо учитывать при выборе индукционной терапии. Максимально неблагоприятен ИГХП с преобладанием THRLBCL-подобных участков.

Признак	Распространенные стадии Без THRLBCL-подобных участков 33 (38%)	Распространенные стадии С THRLBCL-подобными участками 55 (87%)
Оперативное лечение и наблюдение	4/33	1/55
Химиотерапия	27 (81%)	54 (98%)
R-BEACOPP-14/ ПР	17 (63%)/ 17	30 (56%) / 18
R-CHOP/ ПР	0	11 (20%) / 3
R-ABVD/ ПР	6 (22%)/ 6	9 (17%) /4
Другое	4 (15%)/ 4	4 (7%)

Дорохина Е. И., Моисеева Т. Н., Ковригина А. М., Шуплецова И. А., Чабаева Ю. А., Аль-Ради Л. С., Пискунова И. С., Смирнова С. Ю., Мангасарова Я. К., Кравченко С. К.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ НОДУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА С ЛИМФОИДНЫМ ПРЕОБЛАДАНИЕМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ПОДВАРИАНТА ОПУХОЛИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) — редкое лимфопролиферативное заболевание с частотой встречаемости 1.5: 1000000 населения в год, характеризующееся морфологической и иммуногистохимической гетерогенностью опухолевого субстрата. Согласно классификации ВОЗ 2017 выделяют неклассические (до 25%) иммуногистохимические подварианты заболевания (ИГХП), имеющие неблагоприятное прогностическое значение и ассоциированные с распространенной стадией и высоким риском рецидива. Подходы к химиотерапии (ХТ) в настоящее время не определены.

Цель работы. Оценить результаты терапии 1-й линии больных НЛХЛП с классическими и неклассическими ИГХП опухоли.

Материалы и методы. Проанализированы результаты терапии 1-й линии 150 больных, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2010 по 2021 г. Классический ИГХП (А по классификации ВОЗ 2017 г.) отмечен у 33/150 (22%) больных, из них с распространенными стадиями — 7/33 (21%). Неклассические ИГХП («неА/В») — у 117/150 (78%) больных, из них с распространенными стадиями — 80/117 (69%).

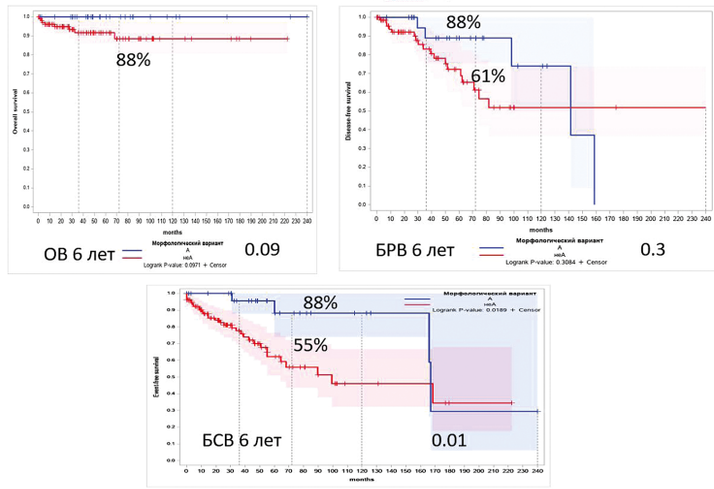
Результаты и обсуждение. Из пациентов с классическим ИГХП — 13/33 (39%) химиотерапия не проводилась. В полной ремиссии (ПР) после лучевой терапии — 8/13, под наблюдением после оперативного лечения — 5/13 больных. ХТ проведена 16/33 (48%) пациентам: R-ABVD — 9/16 (56%) больных, R-BEACOPP-14 — 3/6 (19%)3, R-CHOP — 1/16 (6%), монотерапия ритуксимабом — 2/16 (12%), терапия по детским программам — 1/16 (6%). У всех достигнута ПР заболевания. У 4/33 пациентов — нет данных об индукционной терапии. Рецидивы отмечены у 5/33 (15%) больных.

Признак	Классический ИГХ-вариант 33 (22%)	Неклассические ИГХ-варианты 117 (78%)
Пол	М 21 (63%) Ж 12 (37%)	М 86 (74%) Ж 31 (26%)
Возраст (медиана)	17–66 (38)	17–91 (40)
Стадия I II III IV	10 (30%) 16 (49%) 7 (21%) 0	11 (9%) 26 (22%) 24 (21%) 56 (48%)
ДЛТ/оперативное, наблюдение	13 (39%) 8/5	18 (15%) 13/5
Химиотерапия	16 (48%)	93 (79%)
R-ABVD	9 (56%)	24 (26%)
R-BEACOPP-14	3 (19%)	48 (52%)
R-CHOP	1 (6%)	12 (13%)
RB	0	3 (3%)
Другое	3 (19%)	6 (6%)
Рецидивы	5 (15%)	22 (19%)

Из пациентов с неклассическими ИГХП — 18/117 (15%) химиотерапия не проводилась. В ПР после лучевой терапии — 13/18, под наблюдением после оперативного лечения — 6/18 больных. ХТ проведена 93/117 (79%) больным: R-ABVD — 24/93 (26%), R-BEACOPP-14 — 48/93 (52%), R-CHOP — 12/93 (13%) пациентам, другое — 6/93 (6%), RB — 3/93 (3%). У 6/117 пациентов — нет данных об индукционной терапии. Рецидивы составили 22/117 (19%) случаев. Общая шестилетняя выживаемость для групп с классическим и неклассическими ИГХП составила 100 и 88% (p=0,09) соответственно, 6-летняя БРВ — 89 и 61% (p=0,3), 6-летняя БСВ — 88 и 56% (p=0,01). Медиана срока наблюдения составила 34 месяца.

Заключение. В группе больных, наблюдавшихся в НМИЦ гематологии, в отличие от данных исследователей из других стран, пациенты с неклассическим ИГХП составляют 78%, при этом 69% больных — с распространенными стадиями. Результаты терапии этой группы больных значимо хуже по сравнению кИГХП — 45% больных рецидивируют и прогрессируют в течение 6 лет. Однако эта неблагоприятная группа больных неоднородна, в ее составе более 15% пациентов находятся в многолетней ремиссии после лучевой терапии или вообще без лечения. Поэтому кроме выделения рекомендуемых ВОЗ классических и неклассических ИГХ-подвариантов необходим дополнительный морфологический критерий для более дифференцированного подхода к выбору индукционной терапии.

Эффективность терапии для групп больных с классическими (А) неклассическими (неА/В) ИГХП



Дорохина Е. И., Моисеева Т. Н., Ковригина А. М., Шуплецова И. А., Чабаева Ю. А., Аль-Ради Л. С., Мангасарова Я. К., Кравченко С. К.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НОДУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА С ЛИМФОИДНЫМ ПРЕОБЛАДАНИЕМ (НЛХЛП) С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ СТАДИЯМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДУКЦИОННОГО КУРСА ХИМИОТЕРАПИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. НЛХЛП — редкое индолентное лимфопролиферативное заболевание, при котором в соответствии с международными рекомендациями возможно применение ХТ по программам лечения классической лимфомы Ходжкина или неходжкинских

лимфом при распространенных стадиях (РС), особенно отмечается эффективность программы — R-CHOP. Дифференцированные подходы к терапии не определены. В НМИЦ гематологии показано неблагоприятное прогностическое значение иммуногистохимического подварианта (ИГХП) с наличием участков, напоминающих В-крупноклеточную лимфому, богатую Т-клетками и/или гистиоцитами (THRLBCL-подобных) в субстрате опухоли для эффективности терапии 1-й линии.

Цель работы. Оценить результаты терапии 1-й линии больных НЛХЛП с РС при ИГХП с наличием и отсутствием THRLBCL-подобных участков в биоптате опухоли в зависимости от индукционной программы ХТ.

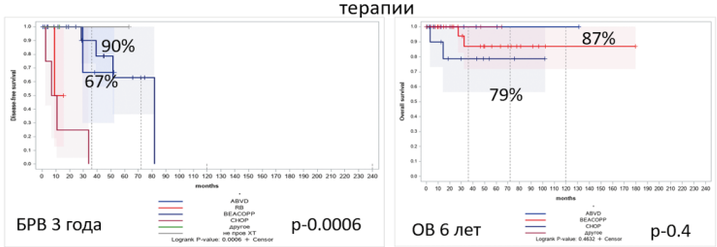
Материалы и методы. проанализированы результаты терапии 1-й линии у 150 больных, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2010 по 2021 г. ИГХП без THRLBCL-подобных участков отмечен у 87/150 (58%) больных, из них с РС — 33 (38%). ИГХП с наличием THRLBCL-подобных участков — 63/150 (42%), из них с РС — 55 (87%).

Результаты и обсуждение. Из 33/87 (38%) пациентов с РС с ИГХП без THRLBCL-подобных участков — ХТ проведена 27/33 (81%) пациентам: R-ABVD — 6/27 (22%) больных, R-BEACOPP-14 — 17/27 (63%), другое — 4/27 (15%), у всех достигнута полная ремиссия (ПР). 4/33 больных — под наблюдением после оперативного лечения, у 2/33 — нет данных об индукционной терапии. Из 55/63 (87%) пациентов с РС при ИГХП с наличием THRLBCL-подобных участков ХТ проведена 54/55 (98%): R-ABVD — 9/54 (17%) больным, из них ПР — 4/9 (44%); R-BEACOPP-14 — 30/54 (56%) больным, из них ПР — 18/30 (60%); R-CHOP — 11/54 (20%) пациентам, из них ПР — 3/11 (27%); другое — 4/54 (7%). 1/55 больной — под наблюдением после оперативного лечения. Для группы больных с РС при ИГХП без THRLBCL-подобных участков 6-летняя БСВ составила 73% на программе R-BEACOPP-14 и 50% на программе R-ABVD (p=0,9). Для группы больных с РС при ИГХП с наличием THRLBCL-подобных участков 3-летняя БРВ на программах R-BEACOPP-14, R-ABVD, R-CHOP составила 90, 67 и 0% соответственно. 6-летняя ОВ на программах R-BEACOPP-14, R-ABVD, R-CHOP составила 87, 100 и 79% соответственно. Медиана наблюдения — 34 месяца.

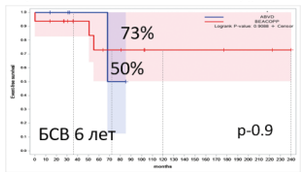
Заключение. При проведении индукционной терапии в самой прогностически неблагоприятной группе больных НЛХЛП с РС при ИГХП с наличием THRLBCL-подобных участков, лучшей общей и безрецидивной выживаемости удалось достичь на интенсивной программе R-BEACOPP-14; все пациенты, которым была проведена терапия R-CHOP рецидивировали в течение 3 лет. Проведение терапии пациентам с РС при ИГХП без THRLBCL-подобных участков по программам R-BEACOPP-14 и R-ABVD позволило достичь ПР у всех больных, однако лучшая 6-летней бессобытийная выживаемость наблюдалась на программе R-BEACOPP-14.

Признак	Распространенные стадии Без THRLBCL-подобных участков 33 (38%)	Распространенные стадии С THRLBCL-подобными участками 55 (87%)
Оперативное лечение и наблюдение	4/33	1/55
Химиотерапия	27 (81%)	54 (98%)
R-BEACOPP-14/ ПР	17 (63%) / 17	30(56%) / 18
R-CHOP/ ПР	0	11 (20%) / 3
R-ABVD/ ПР	6 (22%)/ 6	9 (17%) / 4
Другое	4 (15%) / 4	4 (7%)

Эффективность терапии больных с распространенными стадиями при ИГХП с наличием THRLBCL-подобных участков в зависимости от индукционной терапии



Результаты терапии больных с распространенными стадиями с ИГХП без THRLBCL – подобных участков в зависимости от индукционной терапии



Дрокова Д. Г., Попова Н. Н., Захарько Е. И., Рыбкина Е. Б., Лавришинец К. А., Марьина С. А., Ускова О. С., Дроков М. Ю., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Двирнык В. Н., Паровичникова Е. Н.

ОСОБЕННОСТИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ НА РАННИХ СРОКАХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В-лимфоциты (Влф) играют центральную роль в гуморальном иммунитете, направленно действуя против внеклеточных инфекционных патогенов. Антитела — единственный механизм приобретенного иммунитета, способный предотвратить инфекции в момент их обнаружения. Известно, что восстановление В-клеточного иммунитета у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) занимает несколько лет, что сопряжено с рисками различных инфекционных осложнений. С целью профилактики инфекционных осложнений у больных после алло-ТГСК, особенно на ранних сроках, используют поливалентные внутривенные иммуноглобулины (Ig). Показанием к их использованию является снижение концентрации IgG менее 50 МЕ/мл, что, однако, имеет низкую доказательную базу (уровень доказательности BII).

Цель работы. Проанализировать субпопуляционный состав Влф и концентрацию сывороточных Ig у пациентов после алло-ТГСК на +30 и +90 дни.

Материалы и методы. В исследование включены 22 пациента с гемобластозами после алло-ТГСК с июня по октябрь 2021 года. Медиана возраста 35,5 (18–64) года. У всех пациентов констатировано приживление трансплантата, сохранялось 100% донорское кроветворение на всех сроках исследования. На +30 день проанализировано 22 образца крови методом проточной цитометрии (ПЦ) и иммунохимии (ИХ); на +90 день — 14 образцов методом ПЦ и 12 образцов ИХ методом. Группу контроля составили

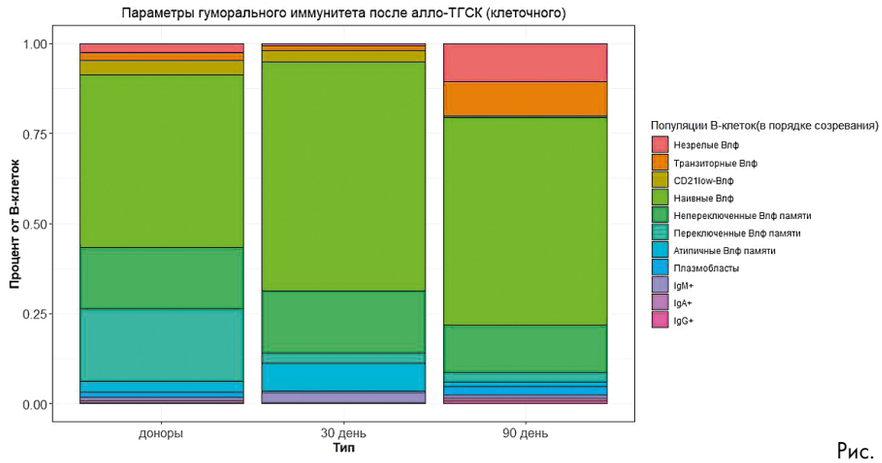


Рис.

50 доноров, медиана возраста 34,5 (21–54) года. 8-цветной ПЦ исследовано 11 субпопуляций Влф: незрелые, транзиторные, CD21low, наивные, непереключенные Влф памяти, переключенные Влф памяти, атипичные Влф памяти, плазмобласты, IgM+, IgA+, IgG+. С целью количественного определения сывороточных иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) проводили ИХ исследование методом нефелометрии.

Таблица. Иммунохимическое исследование у пациентов после алло-ТГСК

30 день	IgG	IgA	IgM
Норма (МЕ/мл)	95-235	55-250	60-405
Пациент 1	161	189	265
Пациент 2	104	76	117
Пациент 3	131	176	81
Пациент 4	174	90	88
Пациент 5	106	65	59
Пациент 6	83	54	24
Пациент 7	43	5	6
Пациент 8	208	196	126
Пациент 9	103	58	44
Пациент 10	71	57	106
Пациент 11	83	38	34
Пациент 12	65	84	40
Пациент 13	189	299	126
Пациент 14	77	44	19
Пациент 15	114	99	65
Пациент 16	123	141	133
Пациент 17	108	66	78
Пациент 18	130	121	63
Пациент 19	102	35	21
Пациент 20	78	62	168
Пациент 21	180	164	89
Пациент 22	36	9	11

Результаты и обсуждение. Субпопуляции Влф у пациентов после трансплантации и здоровых доноров показаны на рис. Отмечено отсутствие Влф у 20 из 22 пациентов на +30 день. На +90 день после алло-ТГСК у 12 пациентов количество Влф оставалось также редуцированным по сравнению с донорами. Среди субпопуляций у пациентов на +30 и +90 дни преобладала популяция наивных Влф и отмечалась значительная редукция пула переключенных В-лф памяти. Также отмечалось увеличенное содержание незрелых и транзиторных Влф на +90 день. При ИХ исследовании отмечалось снижение концентрации одного или нескольких сывороточных IgA, IgM, IgG у 11 из 22 пациентов на +30 и у 8 из 12 пациентов на +90 дни после алло-ТГСК (табл.).

Заключение. Проведенное исследование показало различия в субпопуляционном составе циркулирующего пула Влф у пациентов в ранние сроки после алло-ТГСК и здоровых доноров. Однако клинически значимое снижение концентрации IgG менее 50 МЕ/мл отмечено лишь у двух пациентов на +30 день и у одного больного на +90 день после алло-ТГСК, что ставит под сомнение рутинное использование поливалентных внутривенных Ig с целью профилактики возможных инфекционных осложнений. Необходимы дальнейшие исследования для более точной оценки динамики восстановления В-клеточного звена иммунитета у пациентов после алло-ТГСК.

90 день	IgG	IgA	IgM
Норма (МЕ/мл)	95-235	55-250	60-405
Пациент 1	113	46	251
Пациент 2	135	175	102
Пациент 3	53	<5	33
Пациент 4	121	31	119
Пациент 5	229	183	106
Пациент 6	77	58	93
Пациент 7	64	26	38
Пациент 8	29	8	12
Пациент 9	165	216	128
Пациент 10	83	34	42
Пациент 11	104	104	87
Пациент 12	80	85	46

Духинова М.

НОВЫЙ БИОАКТИВНЫЙ АГЕНТ СИНТЕЗИТ БЕЗОПАСНО ВОССТАНАВЛИВАЕТ ГЕМОСТАЗ КРОВИ

НИЦ «Синтезтех»

Введение. 30% населения в мире испытывает временный или хронический дефицит железа, симптомы анемии и соответствующие патологии, в первую очередь связанные с нарушениями работы кровеносной и иммунной систем. Железосодержащие препараты усваиваются ограниченно и могут вызывать нежелательные оксидативные повреждения сосудов и тканей пищеварительной системы при длительном приеме. Все это ограничивает эффективность лечения анемии и сопутствующих осложнений.

Цель работы. Новый препарат Синтезит — это биологически активное железо (цитрат железа (III) минерального происхождения, получаемое в лаборатории НИЦ «Синтезтех». По сравнению с аналогами Синтезит обладает повышенной биосовместимостью и биоактивностью, улучшает работу сердечно-сосудистой и нервной системы, способствует регуляции иммунитета и стимулирует регенерацию. Целью работы стало изучение возможных механизмов действия Синтезита на кровеносную систему.

Материалы и методы. Миелоидные клетки линии Thp1 культивировали в присутствии Синтезита в течение 24 ч, после чего проводились выделение мРНК и анализ экспрессии провоспалительных цитокинов. Образцы крови были взяты у здоровых доноров 40–59 (группа 1) и 60–79 (2) лет, после чего Синтезит был добавлен к плазме крови для измерения активности аденозиндезаминазы (АДА) и ксантиноксидазы (КО). Общая морфология эритроцитов была исследована до и после перорального приема Синтезит. Лабораторные мыши линии SHK получали раствор Синтезита перорально в течение 30 дней, после чего были взяты гистологические образцы костного мозга и проведен подсчет клеточных элементов кроветворной системы.

Результаты и обсуждение. АДА и КО — это ферменты обмена пуриновых нуклеотидов, вовлеченные в процессы клеточного старения; их активность в крови выше в группе 2 (60–79 лет). Добавление Синтезита к плазме крови снижает уровни активности АДА на 43 и на 31% и КО на 59 и 48% в группах 1 и 2 соответственно. Дополнительным механизмом действия может быть стимуляция системы гемопоэза. В костном мозге мышей, получавших Синтезит в течение месяца, наблюдалось повышение числа эритробластов (3,8 раза), миелокариоцитов (1,5 раза), недифференцированных бластов (2,5 раза), лимфоцитов (1,3 раза) и мегакариоцитов (3,7 раза). Чтобы оценить иммуномодуляторный потенциал Синтезита, мы оценили фенотипический профиль эритроцитов, который, по последним данным, напрямую зависит от наличия воспалительных процессов [1]. Через 1 ч после приема Синтезита у испытуемых наблюдается значительное уменьшение уровня агглютинации эритроцитов, что может предполагать снижение

связывания эритроцитов с факторами воспаления и предотвращения дисфункции клеток. Кроме того, Синтезит снижал уровень мРНК провоспалительных цитокинов (интерлейкина 6 в 2 раза, 1бета в 8 раз, CCL2 в 9 раз) в моноцитоподобных клетках Thp1.

Заключение. Таким образом, Синтезит является высокобиоактивным и безопасным источником железа, стимулирует гемопоэз и регулирует иммунный ответ, потенциально предотвращая патологии, связанные со старением и воспалением.

Ефимова Л. П.[1], Зинина Е. Е.[2]

ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ КОАГУЛОПАТИИ У БЕРЕМЕННОЙ ЖЕНЩИНЫ

[1]Сургутский государственный университет, Сургутская окружная клиническая больница, [2]Сургутская окружная клиническая больница, ЦКД гематологии

Введение. Нарушения системы гемостаза в акушерской практике являются частой причиной невынашивания плода и могут определить течение и исход беременности и родов. Быстрая и точная диагностика позволяет своевременно начать лечение. Дифференциальная диагностика проводится среди приобретенных, аутоиммунных и генетических форм коагулопатий. Вместе с тем в реальной клинической практике у беременных встречаются достаточно редкие причины коагулопатий.

Цель работы. Обсуждение стратегии диагностического поиска причины коагулопатии у беременных на примере клинического случая.

Материалы и методы. Приведен клинический случай геморрагических проявлений у беременной женщины из практики Центра клинико-диагностического (ЦКД) гематологии БУ «Сургутская окружная клиническая больница» (СОКБ).

Результаты и обсуждение. Результаты и обсуждение: пациентка N, 25 лет, поступила в приемное отделение СОКБ в сроке 30–31 недель беременности в состоянии, угрожаемом по материнской и перинатальной смертности. Геморрагический синдром проявлялся в виде экхимозов в местах инъекций; носового, почечного, геморроидального кровотечения. По лабораторным данным были выявлены: анемия тяжелой степени, лейкопения, тромбоцитопения; гипопротеинемия, гипопротромбинемия. Нарушения питания проявлялись затруднением приема пищи вследствие афтозного стоматита. Потеря массы тела за неделю до поступления составила 5 кг. Были диагностированы синдром задержки развития плода и фетоплацентарная недостаточность. Пациентка лечилась без эффекта амбулаторно и в стационаре по месту жительства. С ухудшением состояния она была госпитализирована в ЦКД гематологии СОКБ. Дифференциальный диагноз проводили с диффузными заболеваниями соединительной ткани (возможная системная красная волчанка), болезнью Мошковиц, вторичной печеночной коагулопатией, коагулопатией потребления, гемобластозом, генетическими формами коагулопатий. Все эти заболевания и синдромы были исключены. Выяснились особенности пищевого поведения в прегравидарный период и во время всей беременности: пациентка придерживалась элиминационной диеты с ограничением мясных продуктов и жиров. При интерпретации кривой распределения эритроцитов по объему был выявлен сдвиг кривой вправо. Особенности питания пациентки, наличие гипопротеинемии, гипопротромбинемии, макроцитарной анемии с признаками дизэритропоэза (по результатам миелограммы) позволили предположить глубокую белково-витаминную недостаточность алиментарного генеза. При целенаправленном лабораторном обследовании установили снижение уровня витамина B_{12} и фолиевой кислоты в сыворотке крови. Предположили связь коагулопатии с недостаточным поступлением с пищей витамина К. Применили лечение препаратами фолиевой кислоты, витаминов B_{12}, B_1, B_6, К и альбуминов. Это позволило улучшить состояние беременной и плода, полностью купировать геморрагический синдром и пролонгировать беременность.

Заключение. Коагулопатия при недостаточном поступлении с пищей витамина К у беременных может представлять диагностические затруднения. Анализ анамнеза и пищевого поведения пациентки, глубокая интерпретация лабораторных показателей позволили своевременно поставить правильный диагноз, провести патогенетическую терапию и улучшить прогноз.

Жарков П. А.[1], Андреева Т. А.[2], Асекретова Т. В.[3], Белкина Ю. Е.[4], Демихов В. Г.[5], Зинина Е. Е.[6], Колясина Т. А.[7], Лебедев В. В.[3], Маркова И. В.[7], Воронин К. А.[1], Осмульская Н. С.[8], Петров В. Ю.[9], Скобин В. Б.[5], Спичак О. В.[10], Шелехова Т. В.[11], Шерстнев Д. Г.[12]

ПРИМЕНЕНИЕ ЭМИЦИЗУМАБА У ДЕТЕЙ С ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМОЙ ГЕМОФИЛИИ А В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ПОЗВОЛЯЕТ СНИЗИТЬ КОЛИЧЕСТВО КРОВОТЕЧЕНИЙ БОЛЕЕ ЧЕМ НА 98%

[1]ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, [2]Городской центр по лечению гемофилии СПб ГБУЗ «Поликлиника № 37», [3]ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края, [4]ГБУЗ РК «Республиканская детская клиническая больница», [5]Научно-клинический центр гематологии, онкологии и иммунологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, [6]ЦКД гематологии Сургутской окружной клинической больницы, г. Сургут, [7]Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, [8]Областная детская клиническая больница г. Омска, [9]Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы, [10]Детское онкологическое отделение БУ «Нижневартовская окружная клиническая детская больница», г. Нижневартовск, [11]ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, [12]ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Университетская клиническая больница №3 им. В.Я. Шустова

Введение. Опубликованные данные позволяют судить о высокой эффективности эмицизумаба у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А (ИГА).

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность применения эмицизумаба у детей с ИГА в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Ретроспективно собраны и проанализированы данные о возрасте дебюта заболевания, проявлениях кровоточивости, а также наличии и титре ингибитора FVIII на момент начала профилактического лечения эмицизумабом 29 мальчиков с ИГА, получавших лечение в 11 региональных медицинских учреждениях. Частота кровотечений оценивалась за 1 год до и во время лечения эмицизумабом и представлялась как годовая частота кровотечений (ГЧК), частота спонтанных (ГЧСК), суставных (ГЧКС) и кровотечений, требующих дополнительного фактора или обходной терапии (ГЧКТ). Наличие и тяжесть нежелательных явлений (НЯ) во время терапии оценивали на основании записей в медицинской документации. ГЧК были рассчитаны с использованием отрицательной биномиальной регрессии со смещением, чтобы учесть различное время наблюдения. Медиана (межквартильный разброс, IQR) наблюдения составила 10 (1–32) месяцев. Доверительные интервалы для пропорций рассчитывались с использованием интервалов Вильсона. Анализ проводился с использованием программного обеспечении R 4.0.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Результаты и обсуждение. Средний возраст пациентов на момент начала лечения эмицизумабом составлял 65 месяцев (11–170 месяцев), среднее значение титра ингибитора к FVIII составляло 11 BE (IQR 4–22). У большинства пациентов (n=26, 90%) гемофилия была диагностирована на первом году жизни, среднее время до обнаружения ингибитора составило 11 месяцев (IQR 5–14 месяцев). У 4 (14%) пациентов ингибитор был выявлен в первые 3 мес.

после постановки диагноза гемофилия. До лечения эмицизумабом у 10 детей отмечены неудачные попытки проведения терапии индукции иммунной толерантности, и все пациенты в исследуемой когорте получали терапию препаратами шунтирующего действия (ТПШД) в режиме профилактики (n=22) или по требованию (n=7). Несмотря на ТПШД, ГЧК до начала лечения эмицизумабом составляла 19,9 (95% ДИ; 15,4–26,1), ГЧСК — 13,6 (95% ДИ 10,6–17,8), ГЧКС — 6,6 (95% ДИ). 4,7–9,7), а ГЧКТТ 16,6 (95% ДИ; 12,4–22,7). Более того, у 62,1% (95% ДИ; 44,0–77,3) пациентов были выявлены таргетные суставы, из которых 34,5% (95% ДИ; 19,9–52,7) имели поражение 2 и более суставов. После начала лечения эмицизумабом частота кровотечений резко снизилась: ГЧК на 98,6% (95CI; 96,7–99,4), ГЧКС на 99,4% (95% CI; 95,3–99,9) и ГЧКТ на 98,8% (96,8–99,6) без каких-либо спонтанных кровотечений в течение 10 месяцев лечения (1–32). НЯ, которые привели бы к прерыванию или прекращению лечения эмицизумабом зарегистрировано не было. Отмечено 4 (13,8%) эпизода преходящей постинъекционной локальной гиперемии кожи, не потребовавших лечения.

Заключение. В реальной клинической практике применение эмицизумаба у детей с ИГА приводит к выраженному безопасному снижению всех эпизодов кровотечений более чем на 98% при абсолютном отсутствии спонтанных кровотечений.

Железнякова С. В.[1], Железняков А. Л.[2], Крылова Т. В.[1]

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВЫХ ПОДХОДОВ В ОРГАНИЗАЦИИ ДОНОРСТВА В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ

[1]ГБУЗ «Пензенский областной клинический центр крови», [2]ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница имени Н.Н. Бурденко»

Введение. Стремительная экспансия коронавируса поставила под угрозу сохранение запаса компонентов крови и удовлетворение потребности медицинских организаций в качественной продукции в связи с последствиями тяжелой эпидемиологической ситуации с карантинными мероприятиями и режимом самоизоляции, поставив в зависимость оказание медицинской населению от способности службы крови к активной работе в новом формате. Однако жизнедеятельность учреждения менялась, но не прекращалась.

Цель работы. Оценить эффективность и сбалансированность координационных мероприятий в работе с донорами, реализованных в условиях пандемии.

Материалы и методы. Сравнительный анализ количественных и качественных индикативных показателей работы отдела комплектования донорских кадров в условиях пандемии COVID-19.

Результаты и обсуждение. Деятельность службы крови региона была направлена на недопущение спада донорства, закрытия центра крови на карантин, сбережение донорского и кадрового ресурса, усиление мер по обеспечению безопасности гемокомпонентов. Безусловно, в эпоху пандемии наиболее значимым элементом, определяющим безопасность гемотрансфузий, неизменно оставались отбор и обследование доноров, адаптированные к режиму повышенной готовности.

Осуществляя противодействие пандемии, в чек-лист мы включили следующие мероприятия:

— внедрение практики выявления и приглашения лиц, перенесших COVID-19, в качестве доноров-реконвалесцентов COVID-19;

— введение популяционного скрининга и сквозного тестирования всех без исключения доноров на наличие Ig SARS-CoV-2 с отражением результатов в электронной базе с целью облегчения программы поиска потенциальных доноров в будущем;

— внедрение в работу критерия количественного показателя Ig SARS-CoV-2.

— работа с медицинскими организациями по заявкам в режиме «адресного обеспечения»;

— применение ограничений, в том числе в сфере трудовых отношений, обеспечивающих безопасность условий труда (внедрение фронт-офиса с обязательной термометрией; обеспечение соблюдения контактными лицами режима самоизоляции; проведение дезинфекции помещений, вынужденные отступления от стандартов в области коммуникаций персонала и доноров в виде разобщений, «фильтров», дистанций, дополнительной системы навигации, возрастных и профилактических ограничений, сбора дополнительных анамнестических сведений);

— применение обязательной вирусинактивации компонентов крови, содержащих Ig SARS-CoV-2;

— ежедневный мониторинг эпидемиологической ситуации.

Проведенный анализ количественных и качественных показателей продемонстрировал спад значений показателя количества визитов и донаций на 10, 6%, на фоне роста количества плазмадач на 38,7%, что связано с активной заготовкой патоген-редуцированной плазмы, содержащей Ig SARS-CoV-2, потребность в которой была продиктована доказанной эффективностью лечения тяжелых и осложненных форм заболевания.

Заключение. Вынужденные меры, направленные на охрану здоровья населения и обеспечение ЛПУ безопасными гемокомпонентами, были адаптированы к работе в условиях масштабного распространения коронавируса и подтвердили способность учреждения сбалансировано и эффективно достигать цели соразмерно угрозе вирусной атаки.

Жеребцова Е. Н., Голубцов В. В.

СВЯЗЬ МЕЖДУ ГРУППАМИ КРОВИ АВО – РИСКОМ ЗАРАЖЕНИЯ И ЛЕТАЛЬНОСТЬЮ – У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. Восприимчивость к определенным вирусным инфекциям связана с антигенными детерминантами групп крови ABO. SARS-CoV-2 реплицируется в респираторном и желудочном эпителии, который может синтезировать гликановые антигены А и В или АВ, возможно, что связывание соответствующих антител может блокировать взаимодействие между S-белком и ангиотензинпревращающим ферментом, тем самым обеспечивая полную или неполную защиту, у пациентов с различными группами системы ABO.

Цель работы. Исследование взаимосвязи групп крови ABO с частотой инфицирования и прогнозом рисков неблагоприятного исхода, у лиц с подтвержденным заболеванием SARS-CoV-2.

Материалы и методы. В исследование вошли пациенты (n=4106) в возрасте от 18 до 94 лет, обоих полов, с положительным ПЦР-тестом с использованием мазков носа и ротоглотки. На основании электронных историй болезни пациентов с SARS-CoV-2 из числа обследованных проведена выборка умерших пациентов с различными нозологическими формами заболеваний (по системе МКБ). В контрольную группу были отнесены здоровые доноры (n=17967), обследованные в период с 2018 по 2020 г. Определение по ABO-системе осуществлялось с использованием цоликлонов и групповых гелевых карт. Все полученные данные обработаны в системе SPSS Statistics 19 MedCalc 20.013.

Результаты и обсуждение. По результатам комбинированного анализа ассоциации группы крови ABO и COVID-19 выявлено статистически значимое различие доли инфицированности COVID-19 (n=4106) среди лиц с группой крови A(II) — 37,85%, по отношению к лицам с другими группами крови 0(I) — 31,47%, B(III) — 21,09%, AB(IV) — 9,06%. У здоровых лиц были получены следующие доли групповой принадлежности: 0(I) — 33,85%, A(II) — 35,90%, B(III) — 21,35%, AB(IV) — 8,89%. По результатам статистических расчетов

нами установлено, что лица с группой крови А(II) имели больше шансов заразиться COVID-19. Так, статистическая значимость расчетов — ОШ 1,087 — подтверждается границами ДИ 95% (1,014–1,166) с погрешностью p<0,05. Меньше всего шансов заразиться COVID-19, по результатам статистических исследований у лиц с 0(I) группой крови, у которых ОШ составило 0,889 и подтверждалось границами ДИ 95% в диапазоне 0,827–0,956 с погрешностью p<0,05. В структуре смертности пациенты с А(II) составили группу максимального риска летальности (38,2%) по отношению к лицам с другими группами АВО: 0(I) — 30,57%, В(III) — 21,22%, АВ(IV) — 10,01%.

Заключение. Проведенный анализ выявил определенные закономерности между группой крови по системе АВО и клиническим исходом заболевания. Мы обнаружили, что люди с группой крови А(II) имеют более высокий риск заражения COVID-19, тогда как пациенты с О(I) группой крови более низкий риск заражения COVID-19. По результатам изучения исходов заболевания с COVID-19 прогностическим неблагоприятным риском исхода, наблюдается у лиц с подтвержденным заболеванием SARS-CoV-2 с группой крови А(II) по отношению к лицам с другими группами крови системы АВО. Вышеуказанные данные имеют высокую статистическую значимость.

Завражная А. В., Харченко А. В., Склянная Е. В.

ЧАСТОТА АНЕМИИ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

Введение. Анемия широко распространена в популяции: около 33% населения страдает данной патологией крови. Анемия является независимым фактором риска развития острого инфаркта миокарда (ОИМ).

Цель работы. Определить частоту анемии у больных, госпитализированных по поводу ОИМ.

Материалы и методы. Было обследовано 645 пациентов (352 мужчины и 293 женщины), находившихся на стационарном лечении по поводу ОИМ в отделении неотложной кардиологии и тромболизиса ИНВХ им. В.К. Гусака за период 2015–2021 гг. Средний возраст пациентов составил 71,4 года (от 54 до 96 лет). Для диагностики анемии применяли критерии Всемирной организации здравоохранения. Статистическая обработка выполнялась в лицензионном пакете программы MedStat.

Результаты и обсуждение. Анемия была выявлена у 112 больных (17,4%, 95% ДИ 14,5–20,4%). Среди мужчин анемия встречалась у 70 человек (19,9, 95% ДИ 15,9–24,2%), среди женщин — у 42 (14,3%, 95% ДИ 10,6–18,6%). Средний уровень гемоглобина среди мужчин составил 99,8 (79,5; 107 г/л), среди женщин — 101,7 г/л (88,2; 103,2). Достоверных различий по частоте выявления анемии и среднему уровню гемоглобина между мужчинами и женщинами выявлено не было (p=0,079 и 0,23 соответственно).

Заключение. Частота анемии у больных ОИМ 17,4% (95% ДИ 14,5–20,4%). Достоверных различий по частоте выявления анемии и среднему уровню гемоглобина между мужчинами и женщинами не выявлено.

Зайцев Д. А., Лукина К. А., Данилина А. М., Пискунова И. С., Гармаева Т. Ц., Троицкая В. В.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВОСТРЕБОВАННОСТИ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ КОНСУЛЬТАЦИЙ НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ МНОГОПРОФИЛЬНЫМИ И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫМИ МЕДИЦИНСКИМИ ОРГАНИЗАЦИЯМИ СУБЪЕКТОВ РФ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В субъектах РФ оказание специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи (МП) по профилю «гематология» осуществляется в гематологических отделениях, расположенных как в составе многопрофильных медицинских организаций (МО), так и на базе онкологических диспансеров (ОД). МП пациентам с некоторыми нозологическими формами лимфопролиферативных заболеваний во многих субъектах РФ оказывается преимущественно в ОД.

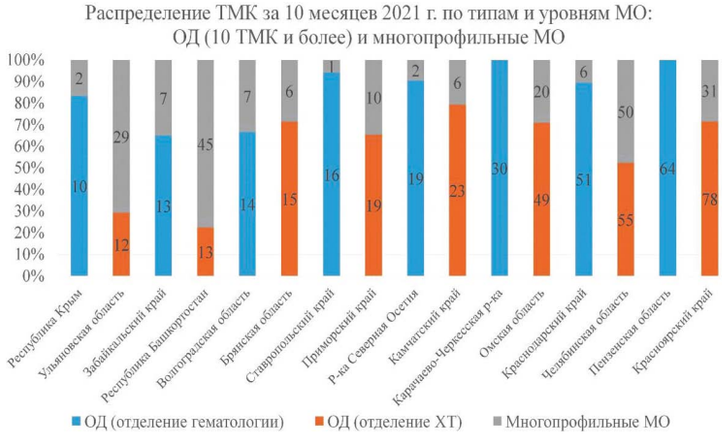
Цель работы. Сравнить востребованность телемедицинских консультаций (ТМК) НМИЦ гематологии врачами-специалистами многопрофильных МО, имеющих в составе клинику гематологического профиля, и ОД за 10 месяцев 2021 г.

Материалы и методы. Сотрудники отдела телемедицины НМИЦ гематологии осуществляют регистрационный учет данных ТМК в соответствии с классификациями МКБ-10 и ВОЗ, а также уровня и профиля направившей запрос МО. На основании анализа проведенных ТМК можно составить представление о кадровых ресурсах, диагностических и лечебных возможностях региональной МО. Важным для достижения практической пользы является соблюдение критерия выполнимости направляемых медицинских рекомендаций, для чего необходимо учитывать административно-организационные и инфраструктурные особенности.

Результаты и обсуждение. За 10 месяцев 2021 г. проведено 2139 ТМК, из которых 553 (25,9%) — по запросам ОД 36 субъектов РФ, в т.ч. по запросам ОД, имеющих в составе отделение гематологии («якорные» ОД), 10 субъектов РФ — 226 ТМК и по запросам ОД, в составе которых нет отделения гематологии, но есть отделение химиотерапии (ОД ХТ) — 327 ТМК (табл.). К сравнению, в 2020 г. из 1790 ТМК по запросам ОД 33 субъектов РФ было проведено 500 ТМК (27,9%), что свидетельствует о сохранении долевого распределения запросов из разных типов

Таблица. Распределение ТМ консультаций/консилиумов по запросам ОД за 10 месяцев 2021 г. по нозологиям (всего 553 ТМК)

№ п/п	Нозологическая группа	Онкодиспансеры (отделения гематологии)		Онкодиспансеры (отделения ХТ)	
		Кол-во ТМК	Доля, %	Кол-во ТМК	Доля, %
I	Лимфопролиферативные заболевания	108	47,8	311	95,1
1	Лимфома Ходжкина	20	8,8	97	29,7
2	Неходжкинские лимфомы, из них:	88	38,9	214	65,4
2.1	В-клеточные лимфомы	68	31,1	153	46,8
2.2	Т- и NK- клеточные лимфомы	15	6,6	32	9,8
2.3	Дифференциальная диагностика ЛПЗ	5	2,2	29	8,9
II	Другие гемобластозы и депрессии кроветворения	84	37,2	5	1,5
III	Неопухолевые заболевания системы крови	32	14,2	2	0,6
IV	Другие заболевания (злокачественные)	2	0,9	9	2,8
Всего 553 ТМК		226	100	327	100



МО. Ожидаемо наиболее востребованной нозологической группой для консультирования по запросам региональных ОД явились лимфопролиферативные заболевания — 419 ТМК (75,8% от общего объема), 108 из которых пришлись на «якорные» ОД и 311 — на ОД ХТ. По вопросам диагностики и лечения пациентов с другими опухолевыми заболеваниями системы крови (острые лейкозы, апластическая анемия, миелодиспластический синдром и др.) проведено 89 ТМК, с неопухолевыми заболеваниями системы крови — 34, почти все из которых (84 и 30 соотв.) — по запросам «якорных» ОД. ТМК проведены по запросам из многопрофильных МО 42 субъектов РФ; как многопрофильных МО, так и ОД — 34 субъектов РФ, в том числе ОД ХТ — 26 субъектов РФ, среди которых наибольшее число ТМК проведено по запросам ОД ХТ Красноярского края (78), Челябинской (55), Омской (49) областей. В 2 субъектах РФ (Карачаево-Черкесская Республика, Пензенская область) «якорный» ОД — единственная МО по профилю «гематология» (рис.).

Заключение. Проведенный анализ демонстрирует сохранение высокой (>25%) востребованности ТМК по вопросам диагностики и лечения больных заболеваниями системы крови со стороны региональных ОД, что является значимым индикатором при анализе организации оказания, доступности и преемственности профильной МП в субъектах РФ, кадрового и инфраструктурного обеспечения, межтерриториального взаимодействия.

Закурдаева К. А.[1], Гаврилина О. А.[2], Васильева А. Н.[2], Дубов В. С.[3], Дубов С. К.[3], Воробьев В. И.[4], Бутаев Л. С.[4], Сухарева А. М.[4], Гаврилова Л. В.[5], Торопова И. Ю.[6], Попова М. О.[7], Синяев А. А.[7], Капланов К. Д.[4], Петренко А. А.[4], Гришунина М. Е.[8], Самойлова О. С.[8], Очирова О. И.[9], Челышева Е. Ю.[2], Аль-Ради Л. С.[2], Свешникова Ю. В.[10], Рахмани А. Ф.[11], Шуваев В. А.[11], Чабаева Ю. А.[2], Паровичникова Е. Н.[2]

ФОРМИРОВАНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА К SARS-COV-2 У БОЛЬНЫХ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

[1]Фонд поддержки научных исследований в онкологии «РакФонд», [2]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [3]ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2», г. Владивосток, [4]ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», г. Москва, [5]ГБУЗ МР «Республиканская клиническая больница №4», г. Саранск, [6]ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», г. Ярославль, [7]НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, г. Санкт-Петербург, [8]ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», г. Нижний Новгород, [9]ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко», г. Улан-Удэ, [10]ГАУЗ СО «СОКБ № 1», г. Екатеринбург, [11]ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева» ДЗМ, г. Москва

Введение. Особенности постинфекционного иммунитета у больных с гематологическими заболеваниями (ГЗ) после COVID-19 представляют интерес в связи с частым подавлением иммунитета у этих пациентов вследствие характера основного заболевания и иммуносупрессивного лечения.

Цель работы. Изучить частоту образования антител к SARS-CoV-2 у взрослых пациентов с ГЗ после перенесенной COVID-19.

Материалы и методы. Регистр пациентов с ГЗ и COVID-19 в России (CHRONOS19) представляет собой электронную систему, в которой собраны обезличенные данные из 15 центров по всей стране. Исследование было начато в июне 2020 года, в него включались пациенты 18 лет и старше с любым ранее или в настоящее время диагностированным ГЗ и лабораторно подтвержденной или подозреваемой (на основании клинических симптомов и/или данных компьютерной томографии) COVID-19. Наблюдение проводилось через 30, 90 и 180 дней после постановки диагноза COVID-19. NCT04422470.

Результаты и обсуждение. По состоянию на 30.07.21 в регистр было включено 666 больных, для 253 из них доступны результаты исследования антител к SARS-CoV-2, среди них 213 пациентов (84%) — с гемобластозами. Формирование постинфекционного гуморального иммунитета было отмечено у 213 пациентов (84%), при этом частота образования антител достоверно не различалась у пациентов с опухолевыми (84%) и с неопухолевыми (83%) ГЗ (p=0,91). Медиана времени проведения соответствующего теста от момента постановки диагноза COVID-19 составила 33,5 дня (1–187 дней). Наиболее высокая частота образования антител наблюдалась у пациентов с ХМПЗ (100%, n=13), лимфомой Ходжкина (100%, n=12), Т-клеточными лифомами (100%, n=3) и множественной миеломой (97%, n=35). Антитела выявлялись у 85% больных с острыми лейкозами (n=67) и 80% пациентов с ХЛЛ (n=39). Наименьшая частота отмечена у больных с индолентными (60%, n=10) и агрессивными лимфомами (74%, n=35). В-клеточные лимфомы ассоциировались с достоверно более низкой частотой формирования гуморального иммунитета в сравнении с Т-клеточными лимфомами и лимфомой Ходжкина: 59% vs. 100% (p=0,04). Достоверные различия наблюдались в случае крайне тяжелого течения COVID-19 (50%) в сравнении с легким (82%), средним (90%) и тяжелым (82%) течением (p=0,001), а также при наихудшем в течение заболевания статусе по шкале ECOG 3–4 (77%) по сравнению с ECOG 0–2 (89%) (p=0,0086). Не обнаружено связи МТА (76% vs. 86% (p=0,1), n=226), предшествующего применения глюкокортикостероидов (80% vs. 87% (p=0,14), n=224), наличия осложнений COVID-19 (82% vs. 85% (p=0,8), n=229), в том числе ОРДС (67%, n=3) и СВЦ (81%, n=16) и формирования гуморального иммунитета. Не было выявлено статистически значимого различия в частоте сероконверсии между пациентами, находящимися в ремиссии ГЗ (85%), и с рефрактерными формами или рецидивами (74%, p=0,09). Было описано 5 случаев реинфекции COVID-19.

Заключение. Сниженная частота формирования постинфекционного гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 и случаи повторного инфицирования могут служить основанием для приоритетной вакцинации этой группы пациентов. Сероконверсия, безопасность и эффективность вакцинации требуют дальнейших исследований.

Зарубин М. В.[1], Бабушкин О. С.[1], Зазнобов М. Е.[1], Агапитов Э. А.[1], Курносов Н. В.[1], Ихисеева Л. В.[1], Смирнова О. Ю.[1], Тищенко Т. А.[1], Охлопкова О. И.[1], Русанова М. А.[1], Ильченко С. В.[1], Жибурт Е. Б.[2]

ЗАГОТОВКА ДОНОРСКОЙ КРОВИ И COVID-19

[1]ГБУЗ «Иркутская областная станция переливания крови», [2]ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Введение. Анализ деятельности региональных Служб крови (СК) в период введения режима «Повышенная готовность» представляет интерес для определения закономерностей изменения донорского ресурса и потребности медицинских организаций (МО) в компонентах крови, путей повышения устойчивости организаций СК.

Цель работы. Проанализировать результаты деятельности ГБУЗ ИОСПК в период режима повышенной готовности и предложить мероприятия по повышению устойчивости функционирования станции переливания крови в период введения режима «Повышенная готовность», «Чрезвычайная ситуация» (ЧС), «Особый период» (ОП).

Материалы и методы. По данным информационной системы АИСТ проведен сравнительный анализ количества донаций крови и тромбоцитов, заготовки эритроцитов и тромбоцитов, выдачи эритроцитов и тромбоцитов в МО по отношению к аналогичному периоду 2019 года.

Результаты и обсуждение. В период режима ПГ проводились следующие мероприятия по привлечению доноров: приглашение доноров на донацию по телефону, через социальные сети, путем СМС-оповещения; взаимодействие с органами власти, предприятиями, силовыми структурами; увеличение заготовки компонентов крови в филиалах и доставка их в областной центр;

организация приема доноров с 07.30 до 14.30 с понедельника по субботу включительно. С 1 марта 2020 года по 31 июля 2020 года заготовка эритроцитов снизилась на 1,9% по отношению к уровню 2019 года, заготовка тромбоцитов увеличилась на 30,1%, в том числе заготовка аферезных тромбоцитов — на 38,5% и выпуск пулированных тромбоцитов — на 24,1%; выдача эритроцитов в МО снизилась на 3% по отношению к уровню 2019 года, выдача тромбоцитов увеличилась на 31,7%. Использованные нами инструменты не обеспечили бы достаточного количества доноров при более жестких противоэпидемических мероприятиях (строгий режим самоизоляции, прекращение работы общественного транспорта и т.п.). Для предупреждения резкого снижения заготовки крови и ее компонентов в условиях режима ПГ, ЧС, ОП оптимальным является включение в План мероприятий по гражданской обороне и защите населения (ГОИЗН) мероприятий по устойчивому функционированию СК в части обеспечения необходимым количеством доноров. В условиях эпидемии COVID-19 возможно закрытие на карантин одного или нескольких подразделений СК в регионе. При этом обеспечение потребностей МО региона необходимым количеством компонентов крови станет труднодостижимым, а оперативная передача компонентов крови из других регионов при действующем законодательстве крайне сомнительна. Так как для заготовки необходимо дополнительно привлечь доноров, организовать выпуск компонентов крови и транспортировку. Это требует существенного запаса расходных материалов, реактивов и отработанной логистики. В этой связи вопрос создания Федеральной СК путем передачи в федеральное подчинение региональных организаций СК становится актуальным.

Заключение. Централизация региональной СК позволяет повысить устойчивость к обеспечения компонентами крови МО. Для предупреждения резкого снижения заготовки донорской крови и ее компонентов в условиях режима ПГ, ЧС, ОП оптимальным является включение в План мероприятий по (ГОИЗН) мероприятий по устойчивому функционированию СК в части обеспечения необходимым количеством доноров.

Захарько Е. И., Двирнык В. Н., Чабаева Ю. А., Дрокова Д. Г., Рыбкина Е. Б., Лавришинец К. А., Булгаков А. В., Троицкая В. В., Куликов С. М., Фидарова З. Т., Лукьянова И. А., Гаврилина О. А., Гапонова Т. В., Панасенко М. Н., Паровичникова Е. Н.

КОНЦЕНТРАЦИЯ VEGFA, VEGFR1, VEGFR2 У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Васкулярный эндотелиальных фактор роста (VEGFA) — один из важнейших факторов, регулирующих дифференцировку стволовой гемопоэтической клетки, оказывающий влияние на процессы онкогенеза. Выявлено увеличение экспрессии гена VEGF в опухолевых клетках и изменение концентрации фактора в сыворотке пациентов с острыми лейкозами (ОЛ), однако литературные данные противоречивы. Представляется актуальным исследование концентрации фактора и его рецепторов для оценки перспективы терапевтического воздействия моноклонального антитела (anti-VEGF) при лечении пациентов с гемобластозми.

Цель работы. Определить концентрации фактора и его растворимых рецепторов VEGFR1, VERFR2 в сыворотке крови и спинномозговой жидкости (СМЖ) пациентов с лейкемией в дебюте заболевания. Оценить зависимость полученных данных от иммунологического варианта ОЛ, наличия бластных клеток в периферической крови (ПК) и СМЖ.

Материалы и методы. В исследовании использован иммуноферментной анализ на полуавтоматическом ИФА анализаторе Personal Lab (Adaltis) и реагенты Affymetrix eBioscience Human VEGF-A Platimun ELISA. Оценена концентрация VEGFA у 73 пациентов: острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) — 39 (53%); В-лимфобластный лейкоз (В-ОЛ) — 23 (31%); Т-лимфобластный лейкоз (Т-ОЛ) — 12 (16%), 39 женщин и 34 мужчины, медиана возраста 35,5 года; и у 67 доноров. Для анализа VEGFR1, VEGFR2 исследовались сыворотка и СМЖ 36 пациентов 17 женщин и 19 мужчин, медиана возраста 36 лет: ОМЛ — 16/36 (45%); В-ОЛ — 13/36 (36%); Т-ОЛ — 7/36 (19%); и сыворотка 10 здоровых доноров.

Результаты и обсуждение. Медиана концентрации VEGFA в сыворотке пациентов составила 149,78 пг/мл, что оказалось достоверно ниже по сравнению с сывороткой доноров — 432,19 пг/мл (p=0,001). Дефицит фактора был достоверно более выражен у пациентов с бластемией. В процессе анализа растворимых рецепторов выявлено снижение показателей VEGFR2 у пациентов по сравнению с донорами (6949,9 и 8795,9 пг/мл соответственно; p=0,0026), для VEGFR1 такой тенденции не обнаружено. Не было также достоверных отличий концентрации фактора и рецепторов в сыворотке в зависимости от наличия нейролейкемии или иммунофенотипического варианта ОЛ. В СМЖ значение VEGFA оказалось ниже предела чувствительности используемого набора для исследования, потому оценить данные не представлялось возможным. Отличия концентрации рецепторов в СМЖ и крови не выявлено, однако показатели VEGFR1 СМЖ были достоверно ниже у пациентов с В-ОЛ по сравнению с другими вариантами лейкемии, что не подтвердилось для VEGFR2.

Заключение. Полученные данные могут быть объяснены тем, что сывороточная концентрация VEGFA в норме поддерживается секрецией циркулирующих клеток крови, количество которых уменьшается в процессе прогрессии ОЛ, это может приводить к снижению концентрации VEGFA у пациентов с лейкемией. Вероятно, бластные клетки не вносят вклад в поддержание сывороточной концентрации фактора, а получают сигналы выживания и дифференцировки подобно стволовым гемопоэтическим клеткам — по типу внутренней аутокринной цепи, когда взаимодействие VEGFA и рецепторов происходит внутриклеточно. Для подтверждения этой гипотезы необходимы дальнейшие исследования.

Зверева О. Н.

ПАРАПРОТЕИНЕМИЧЕСКИЕ ГЕМОБЛАСТОЗЫ У НАСЕЛЕНИЯ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА

Северный государственный медицинский университет

Введение. Злокачественные новообразования лимфатической и кроветворной ткани занимают в Архангельской области седьмое место в структуре онкологической заболеваемости. Значимую позицию по удельному весу в группе парапротеинемических гемобластозов представляет множественная миелома (ММ).

Цель работы. Изучить первичную заболеваемость парапротеинемическими гемобластозами населения Архангельска — областного центра на европейском Севере за двадцатилетний период.

Материалы и методы. По данным областного канцер-регистра изучена первичная заболеваемость множественной миеломой населения города Архангельска за период с 2001 по 2020 г.

Результаты и обсуждение. Наиболее высокий среднегодовой уровень заболеваемости лейкозами по городам области отмечен в областном центре — городе Архангельске (8,75 на 100 тыс. населения). Первичная заболеваемость ММ составила 1,70 случая в год на 100 тыс. населения, что выше среднегодового показателя по всей области (1,42 на 100 тыс.). За исследуемый период диагноз ММ был впервые установлен у 124 чел., из них преобладали женщины — 61,3% (76 чел.). Средний возраст больных составил 63,4 года. Всего в возрасте старше 60 лет было 74 чел. (59,7%). Однако за исследуемый период средний возраст больных ММ снизился с 67,2 года в 2001 году

до 56,7 года в 2020 году. 11 пациентов с ММ были моложе 50 лет, из них у двух пациентов диагноз был установлен в возрасте 35 лет. Первичная заболеваемость ММ наиболее высока в возрастной группе 60–69 лет — 8,43 на 100 тыс. и 50–59 лет — 6,40 на 100 тыс. Наиболее высокий уровень первичной заболеваемости за 20 лет зарегистрирован в 2008 году (3,28 на 100 тыс. населения). Уровень первичной заболеваемости при ММ за исследуемый период в динамике значительно повысился: с 0,94 на 100 тыс. в 2001 году до 3,18 на 100 тыс. населения в 2020 году.

Заключение. Среднегодовой уровень первичной заболеваемости множественной миеломой населения Архангельска значительно превышал среднегодовой показатель по области, что требует тщательного анализа и сравнения с другими регионами. Обращает на себя внимание прогрессивный рост уровня первичной заболеваемости ММ в динамике как в Архангельске, так и по всей области за исследуемый период. Считаем важным приложить координированные усилия по созданию регистра онкогематологических заболеваний населения области, включающий парапротеинемические гемобластозы.

Звонков Е. Е., Габеева Н. Г., Королева О. М., Дроков М. Ю., Королева Д. А., Татарникова С. А., Обухова Т. Н., Бидерман Б. В., Судариков А. Б., Ковригина А. М., Кузьмина Л. А., Савченко В. Г., Паровичникова Е. Н.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ (АЛЛО-ТГСК) ПАЦИЕНТУ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ (ХЛЛ) С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ TP53 ИЗ ГРУППЫ ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО РИСКА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

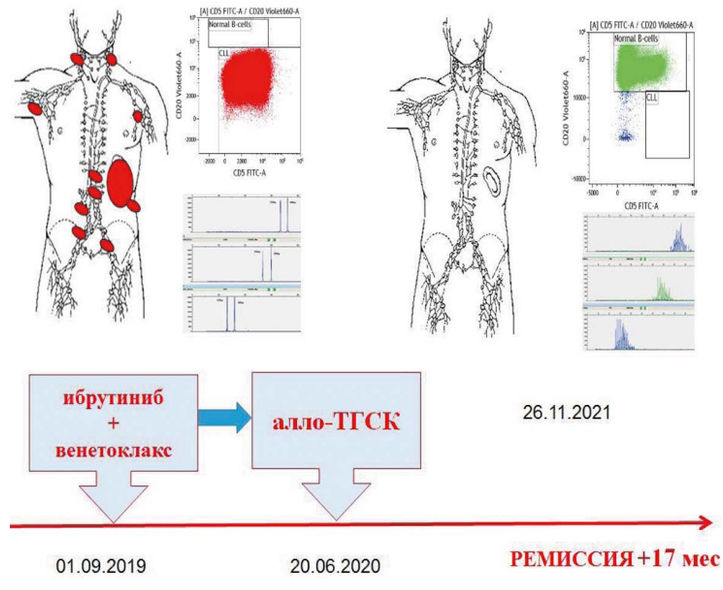
Введение. Прогноз у больных ХЛЛ с наличием делеции/мутации гена TP53 крайне неблагоприятный. Внедрение новых таргетных препаратов значительно улучшило результаты лечения ХЛЛ, однако только алло-ТГСК остается единственным излечивающим методом для пациентов из группы высокого риска.

Цель работы. Мы представляем случай успешной «chemo-free» двойной таргетной индукции с последующей алло-ТГСК у больного ХЛЛ из группы очень высокого риска с делецией/мутацией в гене TP53.

Материалы и методы. Больной 55 лет, 08.2019 впервые обнаружена лимфаденопатия, спленомегалия (180х80 мм), лейкоцитоз до $15x10^9$/л. При обследовании выявлен абсолютный лимфоцитоз (80%), тромбоцитопения ($80x10^9$/л), повышение β2-микроглобулина (3,9 мг/л). В результате молекулярно-генетических исследований были выявлены немутированный вариант генов IGHV, комплексный кариотип, делеция 17-й хромосомы в локусе гена TP53, мутация R273C в гене TP53. Таким образом был установлен диагноз ХЛЛ, стадия по Rai IV, по Binet C, группа очень высокого риска (9 баллов по CLL-IPI). В течение 3 месяцев больной получал терапию ибрутинибом 420 мг + венетоклаксом 100 мг; была достигнута клинико-гематологическая ремиссия с нормализацией размеров л/узлов, селезенки и показателей гемограммы. Больной самостоятельно прервал терапию. В течение месяца развился рецидив. Терапия была возобновлена в прежнем объеме с постепенной эскалацией дозы венетоклакса до 300 мг с положительным эффектом. Однако при мониторировании МРБ методом проточной цитофлуориметрии сохранялся опухолевый клон (3,27%).

Результаты и обсуждение. Был подобран неродственный HLA-идентичный донор. 26.06.2020 г. после кондиционирования в режиме пониженной интенсивности/токсичности (флюдарабин 180мг/м^2+бусульфан 8мг/кг) была выполнена алло-ТГСК, перелито $6x10^6$/кг CD34$^+$. Профилактика РТПХ проводилась по стандартному протоколу (на +3, +4 день циклофосфамид 50 мг/кг/сут, с +5 дня циклоспорин 3 мг/кг/сут, микофенолат мофетил 3 г/сут). Восстановление показателей крови отмечалось на +21 день. В период цитопении тяжелых инфекционных осложнений не отмечалось. Проведена плановая отмена иммуносупрессивной терапии, признаков РТПХ не отмечалось. В контрольные сроки на +1, +2, +3, +6 месяцы от алло-ТГСК по данным обследования 100% донорское кроветворение; проточной цитофлуориметрии. В настоящее время +522 день после алло-ТГСК. Сохраняется полная молекулярная ремиссия (рис.).

Заключение. Применение «chemo-free» индукционной таргетной терапии перед алло-ТКМ у больного ХЛЛ с факторами неблагоприятного прогноза, показал высокую эффективность и возможно в дальнейшем позволит снизить вероятность развития гипофункции или неприживления трансплантата.



Звонков Е. Е., Королева Д. А., Габеева Н. Г., Щецова О. О., Рогожкина Д. С., Ковригина А. М., Паровичникова Е. Н.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (ПДВККЛ ЦНС) ПО ПРОТОКОЛУ «CNS-2021»

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

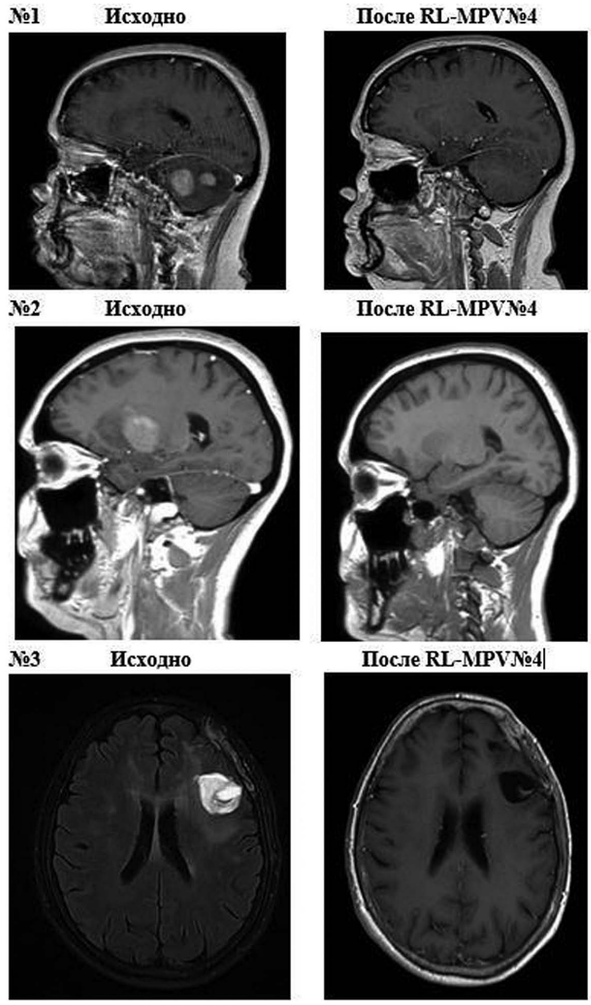
Введение. Проведение проспективного исследования «CNS-2015» у больных ПДВККЛ ЦНС позволило достичь показателей 2-летней БСВ, БРВ и ОВ 83, 83 и 88% соответственно. Наличие ранних рецидивов заболевания и дефицит тиотепы в настоящее время привели к необходимости поиска альтернативной программы для больных ПДВККЛ ЦНС. Интеграция таргетных препаратов (ибрутиниба или леналидомида) в программу R-MPV в настоящее время активно изучается, но проводится без последующей высокодозной консолидации и ауто-ТГСК. В новом протоколе «CNS-2021» с целью интенсификации индукционного этапа в программу R-MPV был включен леналидомид. В режиме кондиционирования тиотепа была заменена на кармустин, в связи с его значительной биодоступностью для ЦНС. В качестве поддерживающей терапии был использован анти-PD-1ингибитор (ниволумаб).

Цель работы. Продемонстрировать первые результаты по эффективности и токсичности протокола «CNS-2021» у больных ПДВККЛ ЦНС.

Материалы и методы. В 2021 году в проспективное исследование «CNS-2021» было включено 3 пациента с ПДВККЛ ЦНС в возрасте от 44 до 62 лет. Индукционная терапия проводилась по программе R-MPV№4 с добавлением леналидомида в дозе 25 мг/сутки в течение 10 дней каждого цикла. После 2 курсов ХТ выполнялась мобилизация и сбор ауто-СКК. При достижении ПР или ЧР проводилась ВХТ по программе ВВС (кармустин 200 мг/м^2, бусульфан 8 мг/кг, циклофосфамид 120 мг/кг) с последующей ауто-ТГСК. Через 3 месяца после завершения терапии больным проводилась поддерживающая терапия ниволумабом в дозе 3 мг/кг.

Результаты и обсуждение. Всем 3 больным была полностью завершена индукционная терапия по программе R-MPV№4 с добавлением леналидомида в дозе 25 мг. Развития токсичности 3–4-й степени отмечено не было. Все пациенты достигли полной ремиссии заболевания (рис. 1). В настоящее время 2 больным была проведена ВХТ по схеме ВВС и выполнена ауто-ТГСК, 1 пациентке терапия продолжается. В посттрансплантационном периоде у обоих больных отмечалось развитие МТА, тромбоцитопении, анемии, инфекционных осложнений (стоматит 1–2-й степени — 2, трещина анальной области — 1, энтеропатия 1-й степени — 1). Восстановление количества нейтрофилов и тромбоцитов после ауто-ТГСК было констатировано через 11 и 10 дней у первой и второй больной соответственно. Через 3 месяца после завершения терапии 1 больной была начата поддерживающая терапия ниволумабом в дозе 3 мг/кг. При сроке наблюдения +3, +4 месяца после ауто-ТГСК сохраняется ПР заболевания.

Заключение. Первый опыт применения протокола «CNS-2021» продемонстрировал высокие результаты и приемлемую токсичность на всех этапах лечения. Все 3 пациентов достигли ПР уже после индукционного этапа. Схема кондиционирования в режиме ВВС с кармустином может являться эффективной альтернативой программе ТВС (тиотепа, бусульфан, циклофосфамид). Использование кармустина в режиме кондиционирования позволит избежать дефицитной и финансовой зависимости в условиях отсутствия тиотепы.



Зозуля Н. И., Васильев С. А., Двирнык В. Н., Галстян Г. М., Гурия Г. Т.

ПРИЧИНЫ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ТРОМБОЦИТОПАТИЙ И ВАРИАНТЫ ПРОВЕДЕНИЯ ГЕМОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Наследственные нарушения функции тромбоцитов связаны с повреждением различных структур и разнообразных процессов в них. Это приводит к вариабельным клиническим проявлениям кровоточивости. Общепринятых протоколов лечения пациентов с наследственными тромбоцитопатиями (НТ) до настоящего времени не существует.

Цель работы. Изучение морфофункциональных особенностей и клинических вариантов течения различных групп НТ для разработки алгоритмов ведения пациентов.

Материалы и методы. Группу исследования составили пациенты с геморрагическими проявлениями различной выраженности с установленным диагнозом НТ. Алгоритм диагностики включал: модифицированный опросник ISTH BAT, стандартизованные коагулологические тесты, морфологическое исследование мазков периферической крови, определение количества и функциональной активности тромбоцитов (ФАТ) методами проточной цитофлуориметрии и оптической агрегометрии. С целью оценки влияния гемодинамических изменений на активацию тромбоцитов использовалась система ультразвукового мониторинга процессов фибринолиза в потоке. Выполнено математическое моделирование гемостаза в капиллярном русле, исследование кластеризации рецепторов на поверхности тромбоцитов, экспериментальное исследование процесса агрегации тромбоцитов.

Результаты и обсуждение. При использовании только стандартных тестов коагулологического обследования у 47–69% пациентов не верифицирован диагноз НТ. Выраженность изменений ФАТ при цитофлуориметрии у пациентов с качественными дефектами тромбоцитов не имеет корреляции с тяжестью фенотипа. Вариабельность клинических проявлений НТ зависит от гетерогенности повреждений различных структур тромбоцитов и коморбидности, включая дисплазию соединительной ткани. Впервые выявлена группа с изолированным снижением выхода фосфатидилсерина на поверхность активированных тромбоцитов. Обнаружено, что в формировании клоттингового сгустка важную роль играет не только сшивка FXIII с фибрин-мономером, но и его взаимодействие с αIIbβ3 тромбоцитов. Апробированы различные варианты проведения гемостатической терапии у пациентов с разнообразными НТ. Проведен подбор оптимальной терапии при выполнении оперативных вмешательств у пациентов с НТ. Создана математическая модель активации тромбоцитов в условиях нестационарных сдвиговых напряжений и математическая модель описания механизма тромбирования капиллярного русла и сосудистых сплетений. Проведено численное моделирование динамических процессов кластеризации рецепторов, связанных с активацией тромбоцитов. С помощью *in vitro* экспериментов изучена связь процесса активации тромбоцитов с концентрацией vWF и сдвиговой скоростью.

Заключение. Обязательно проведение комплексного диагностического обследования у лиц с минимальными геморрагическими проявлениями. ФАТ не может быть использована для прогнозирования тяжести течения НТ у конкретного пациента. При выборе тактики лечения НТ важно учитывать коморбидность. Для профилактики и купирования кровотечений у пациентов с НТ рекомендуется использование антифибринолитических препаратов, трансфузии концентрата тромбоцитов и введение активированного рекомбинантного VII фактора свертывания крови.

Зорина Н. А., Минаева Н. В., Лучинин А. С., Фокина Е. С., Хоробрых М. Н., Шерстнёв Ф. С., Лагунова О. Р., Самарина С. В., Парамонов И. В.

РОЛЬ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕФРАКТЕРНЫХ/РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ЛИМФОМ

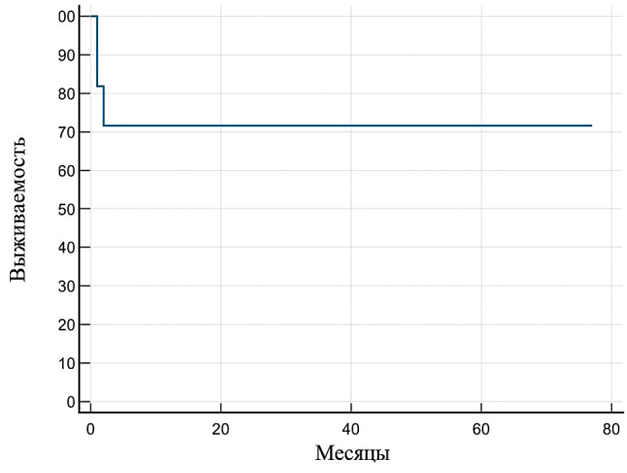
ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА»

Введение. По данным исследований последних лет, проведение режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью (RIC) при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) у пациентов с рефрактерным/рецидивирующим (р/р) течением различных вариантов лимфом привело к увеличению общей выживаемости (ОВ), снижению летальности, однако при вероятности увеличения частоты рецидивов.

Цель работы. Оценить результаты алло-ТГСК с применением RIC у пациентов с р/р лимфомами.

Материалы и методы. В анализ включены 12 реципиентов алло-ТГСК (5 женщин и 7 мужчин) в возрасте 20–47 лет (медиана 32) в период 2014–2021 гг. Из них с лимфомой Ходжкина (ЛХ) — 9 (75%), неходжкинскими лимфомами — 3 (25%). Рецидивы после аутологичной ТГСК в анамнезе отмечены у 9 (75%) пациентов. Bridge-терапия перед алло-ТГСК включала в себя брентуксимаб ведотин (БВ) у 7 (58,3%), ниволумаб — у 2 (16,7%) больных. Большинство (75%) пациентов на момент алло-ТГСК были в 3 и более ремиссии основного заболевания. Родственный совместимый донор найден для 7 (58,3%), гаплоидентичный — для 4 (33,3%), неродственный совместимый — для 1 (8,3%) реципиента ТГСК. Перед всеми трансплантациями проведены RIC. Трехкомпонентную профилактику реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) на основе циклофосфамида в сочетании с такролимусом и микофенолата мофетилом (ММФ) получали 5 (41,6%), двухкомпонентную — 7 (58,3%) пациентов. Источником трансплантата являлись гемопоэтические стволовые клетки периферической крови (ПК) и костного мозга (КМ) при 10 (83,3%) и 2 (16,7%) алло-ТГСК соответственно. Медиана $CD34^+$ клеток $x10^6$ на кг массы реципиента в ПК и КМ составила 5,6 (3,4–8) и 3,5 (3,4–3,6) соответственно (табл.). Использовали методы описательной статистики, ОВ рассчитывали методом Каплана–Майера.

Рис. Общая выживаемость после алло-ТГСК у пациентов с ЛХ и НХЛ



Результаты и обсуждение. Восстановление гемопоэза зафиксировано у 11 (91,6%) пациентов. Медиана количества дней восстановления гранулоцитов (>$0,5x10^9$/л в течение 3 дней) составила 17 (10–41), тромбоцитов (>$20x10^9$/л без потребности в гемотрансфузиях в течение 7 дней) — 18 (0–44). В первые 100 дней после трансплантации погибло 3 (25%) больных от инфекционных осложнений и РТПХ III степени. Однолетняя и 5-летняя ОВ составила 72%, медиана ОВ не достигнута, медиана наблюдения 1110 (80–2530) дней (рис.). Частота возникновения острой РТПХ II–IV, тяжелой РТПХ III–IV степени и хронической РТПХ составили 33,3, 16,6 и 33% соответственно. Диагностирован 1 рецидив из 9 (11,1%) пациентов, восстановивших кроветворение и переживших 100 дней, в срок 9 мес. после алло-ТГСК, повторная ремиссия получена после терапии БВ. Необходимо отметить низкий процент рецидивов в данной когорте пациентов, большинство (75%) из которых на момент алло-ТГСК были в продвинутой стадии основного заболевания. Под наблюдением остаются 9 больных в ПЭТ-негативной ремиссии, их них у 7 сохраняется полный донорский химеризм.

Заключение. Алло-ТГСК с RIC-режимами кондиционирования успешно применяется у пациентов с р/р течением ЛХ и НХЛ и характеризуется приемлемой токсичностью, увеличением долговременной ОВ. При возникновении рецидива после алло-ТГСК сохраняется возможность применения других терапевтических опций.

Таблица. Характеристика пациентов

Параметр	Значение
Пол, мужчин/женщин	7/5
Возраст, лет, медиана	32,7 (20–47)
Диагноз: Лимфома зоны мантии Первичная медиастинальная крупноклеточная лимфома Анапластическая крупноклеточная лимфома (ALK+) Лимфома Ходжкина	 1 (8,3%) 1 (8,3%) 1 (8,3%) 9 (75%)
Статус основного заболевания на момент трансплантации: Полная ремиссия (ПР) 4 Частичная ремиссия 3 ПР 3 ПР 2	 1 (8,3) 1 (8,3%) 7 (58,3%) 3 (25%)
Источник ГСК: Периферическая кровь Костный мозг	 10 (83,3%) 2 (16,7%)
Количество $CD34^+$, $x10^6$ /кг массы реципиента: ГСК периферической крови ГСК костного мозга	 5,6 (3,4–8) 3,5 (3,4–3,6)
Кондиционирование со сниженной интенсивностью: Flu+Benda 130 мг/м^2 Flu+Mel 140 мг/м^2	 10 (83,3%) 2 (16,7%)
Схема профилактики РТПХ: 3-компонентная на основе циклофосфана 50 мг/кг на +3,+4 дни 2-компонентная с ингибиторами кальциневрина и ММФ или метотрексатом	 5 (41,7%) 7 (58,3%)

Примечание: ГСК — гемопоэтические стволовые клетки, РТПХ — реакция трансплантат против хозяина, ММФ — микофенолата мофетил

Зуморина Э. М., Липатов И. С., Тезиков Ю. В., Амосов М. С.

КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕВЕНЦИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СРЕДНЕГО ОБЪЕМА ТРОМБОЦИТОВ И КОЛИЧЕСТВА ДЕСКВАМИРОВАННЫХ ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. В развитии преэклампсии (ПЭ) важная роль принадлежит эндотелиально-гемостазиологической дисфункции (ЭГД), при этом прокоагуляционным изменениям гемостаза предшествуют активация тромбоцитарной системы и дестабилизация сосудистого эндотелия. У женщин с факторами риска ПЭ мультицентровыми исследованиями доказаны профилактические эффекты низких доз ацетилсалициловой кислоты (НДАСК) в период гестации, на догравидарном этапе в качестве профилактического средства перспективен метформин, способствующий повышению чувствительности к инсулину, обладающий антифибринолитическими, антиагрегационными, проангиогенными свойствами.

Цель работы. Оценить информативность показателей ЭГД для контроля профилактических мероприятий у беременных высокого риска ПЭ.

Материалы и методы. Пациентки высокого риска ПЭ составили две группы: I — 98, получавших в течение 4–6 мес. до наступления беременности метформин (по 500 мг 2 раза в день), на антенатальном этапе — НДАСК (по 150 мг/сут), II — 96 отказавшихся

от превентивных мер. Контрольная группа — 30 женщин с физиологической гестацией. Обследование проведено в сроки 11–14, 18–21 и 28–34 нед. беременности: определялись циркулирующие эндотелиальные клетки (ЦЭК), фибриноген, фибронектин, D-димеры, РФМК, АЧТВ, PAI-1, количество тромбоцитов (Тр), фракции незрелых Тр, индуцированная агрегация Тр с АДФ, коллагеном, средний объем тромбоцита (СОТр). Использована программа SPSS Statistics версия 21.

Результаты и обсуждение. Частота реализации ПЭ в I группе составила 48,9%; во II — 9,2% (χ^2=35,5, p<0,001). Ранняя ПЭ у пациенток I и II групп составила 32 и 22,2%, поздняя ПЭ — 68 и 77,8%. Анализ большинства параметров выявил их статистические различия с контролем лишь в период клинической манифестации ПЭ. С применением описательной статистики, корреляционного и ROC-анализов, тестов клинической эпидемиологии выделены два наиболее информативных в отношении эффективности превенции ПЭ показателя, характеризующих тромбоцитарное звено — СОТр и эндотелиальные нарушения — ЦЭК. Параметры СОТр (AUC=0,782, ОШ=4,38 [95% ДИ 2,31–9,74], p<0,01) и ЦЭК (AUC=0,682, ОШ=3,75 [95% ДИ 2,01–8,26], p<0,01) значимо отличались от контроля за 4–8 недель до реализации ПЭ: значение СОТр 9,31 фл [8,02–10,38] во II группе против 7,23 фл [7,02–7,49] в контроле, при пороговом значении показателя 8,05 фл вероятность положительного прогноза ПЭ составляет 81,7%, специфичность — 74,3%; количество ЦЭК 39 кл/100 мкл [30–45] во II группе против 20 кл/100 мкл [16–23] в контроле, при повышении количества ЦЭК выше 32 кл/100 мкл — вероятность положительного прогноза ПЭ составляет 78,2%, специфичность — 71,9%. Контроль эффективности превентивных мероприятий с применением обоих выделенных критериев ЭГД повышает чувствительность прогноза до 86,2% при специфичности 79,4%, что закономерно объясняется их активным участием в патогенетических механизмах ПЭ.

Заключение. Разработанные лабораторные критерии являются патогенетически обоснованными и высокоинформативными в отношении ПЭ, позволяют своевременно контролировать эффективность профилактических мероприятий.

Иваногло Н. М., Крылова Т. В., Шапошникова И. В., Козак С. С.

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ ПЕНЗЕНСКОЙ ОБЛАСТИ КОМПОНЕНТАМИ ДОНОРСКОЙ КРОВИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

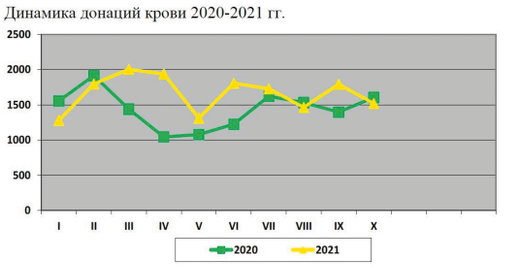
ГБУЗ «Пензенский областной клинический центр крови»

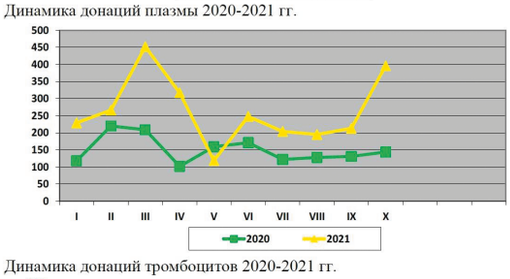
Введение. Основной задачей государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Пензенский областной клинический центр крови» (далее — Центр крови) является обеспечение пациентов лечебных учреждений Пензенской области необходимым количеством безопасных и эффективных компонентов крови. С 2020 года в условиях всемирной пандемии коронавирусной инфекции и введением с 16 марта 2020 года постановлением губернатора Пензенской области режима повышенной готовности в Центре крови предпринимаются дополнительные меры по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции и охраны здоровья как доноров, так и сотрудников учреждения. Несмотря на изменившиеся условия, заготовка крови и ее компонентов осуществляется в соответствии с ежегодным государственным заданием и учетом заявленных потребностей лечебных учреждений (далее — ЛУ).

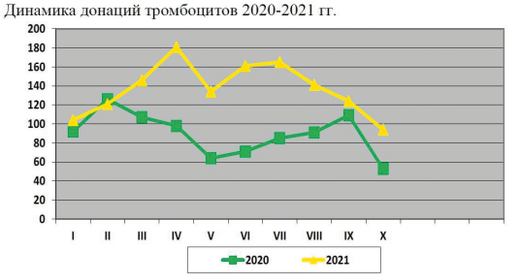
Цель работы. Выявить закономерности заготовки и выдачи компонентов донорской крови в условиях продолжающейся пандемии новой коронавирусной инфекции.

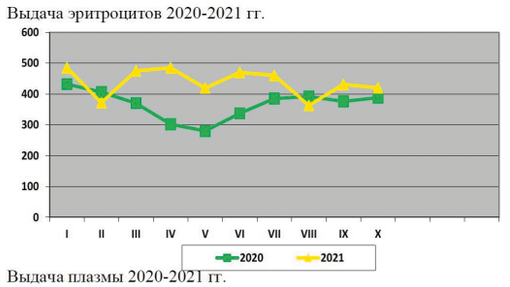
Материалы и методы. Проанализированы данные мониторинга показателей службы крови по соответствующим месяцам (с января по октябрь) и нарастающему итогу 2020 и 2021 годов.

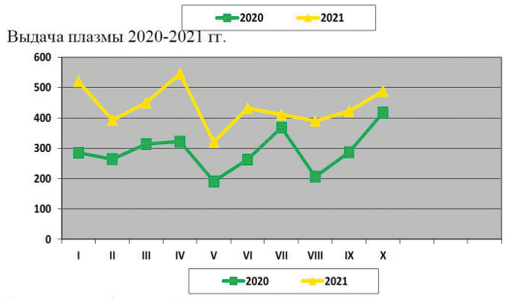
Результаты и обсуждение. Заготовка и выдача компонентов донорской крови в 2021 году выросли по всем позициям. Рост заготовки: эритроцитсодержащие компоненты на 17,8%, плазма на 10,8%, тромбоциты на 48,6%. При оценке структуры выданных компонентов обращает на себя внимание очевидный рост потребности ЛУ в плазме (преимущественно антиковидной) и тромбоцитном концентрате. Рост выдачи: эритроцитсодержащие компоненты на 20,5%, плазма на 44,6%, тромбоциты на 48%.

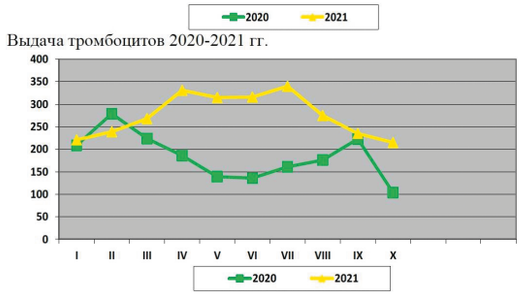












Заключение. В условиях пандемии оказание экстренной медицинской помощи ЛУ осуществляется в полном объеме и безотлагательно. Плановая медицинская помощь сокращена в соответствии с перепрофилированием коечного фонда под лечение COVID-19. Таким образом, потребность ЛУ в компонентах донорской крови находится в прямой зависимости от эпидемиологической обстановки. При стабилизации ситуации с распространением новой коронавирусной инфекции и восстановлением профильной деятельности ЛУ, наблюдается рост заявленных объемов всех категорий компонентов. Благодаря своевременно принятым мерам Центру крови удалось сохранить донорский контингент и обеспечить потребность ЛУ в полном объеме.

Заготовка за 10 месяцев 2020-2021 гг.

Компоненты	Эритроцитсодержащие компоненты	Плазма	Тромбоциты
10 месяцев 2020	3869	4708	1854
10 месяцев 2021	4558	5216	2755
Рост, %	17,8	10,8	48,6

Выдача за 10 месяцев 2020-2021 гг.

Компоненты	Эритроцитсодержащие компоненты	Плазма	Тромбоциты
10 месяцев 2020	3674	2975	1860
10 месяцев 2021	4428	4302	2753
Рост, %	20,5	44,6	48

Игнатова Е. Н., Туполева Т. А., Гапонова Т. В.

МАРКЕРЫ ВИРУСОВ ГЕПАТИТОВ В И С У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ ПРИ МОНО- И СОЧЕТАННОЙ ФОРМАХ ИНФЕКЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Лечение лиц с заболеваниями системы крови часто сопровождается проведением гемокомпонентной терапии, что связано с повышенным риском передачи инфекционных агентов, в частности вирусных гепатитов В (HBV) и С (HCV).

Цель работы. Оценить частоту выявления маркеров HBV и HCV в образцах крови у лиц с заболеваниями системы крови.

Материалы и методы. В период 01.2020 по 06.2020 исследовали 2129 проб от 1243 пациентов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Образцы крови были охарактеризованы однократно на наличие молекулярных маркеров методом ПЦР (DNA-HBV, RNA-HCV) и на серологические маркеры в расширенном формате методом ИФА (HBsAg, a-HBs, a-HBc, a-HBc-IgM, a-HCV). При выявлении нуклеиновых кислот проводили количественное исследование методом ПЦР.

Результаты и обсуждение. У 180 из 1243 (14,48%) обследованных пациентов с заболеваниями крови были выявлены маркеры вирусных гепатитов: моноинфекции HBV и HCV — 96 (7,72%) и 36 (2,90%) соответственно, маркеры сочетанной инфекции HBV и HCV — 48 (3.86%). Демографические характеристики анализируемой группы различались в зависимости от инфекции (табл. 1), пациенты были в возрасте с 31 по 65 лет (медиана 47,5). Следует отметить, что доля мужчин с маркерами HCV в образцах крови была в 1,5 раза выше (61,11%), по сравнению с долей женщин (38,89%), в то время как с маркерами HBV наоборот. При сочетанной инфекции доля мужчин почти в 6 раз превышала долю женщин (табл. 1). При детальном анализе маркеров HBV и HCV в образцах крови было установлено, что маркеры острой HBV-инфекции выявлены в 17,17% (32 из 180), маркеры острой HCV-инфекции — 7,23% (13 из 180), маркеры сочетанной инфекции — 16,67% (30 из 180). Маркер a-HBc-IgM был единственным свидетельством острой HBV-инфекции в 4 из 96 HBV-положительных образцов (4,17%), и при сочетанной инфекции — в 3 из 48 образцов (6,25%). Варианты сочетания инфекционных маркеров представлены в таблице 2.

Заключение. При анализе результатов обследования 1243 пациентов с заболеваниями системы крови за 6 месяцев в 14,48% случаев были выявлены маркеры вирусных гепатитов HBV (7,72%), HCV (2,90%) и сочетанной инфекции HBV+HCV (3.86%), причем в 6,03% присутствовали маркеры острой фазы. Было отмечено, что мужской пол является фактором риска при HCV-инфекции (61,11%), при сочетанной HBV и HCV — 85,42%.

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от пола и маркеров инфекций

Пол пациента	м	ж
HBV+HCV	41 (85,42%)	7 (14,58%)
HBV	42 (43,75%)	54 (56,25%)
HCV	22 (61,11%)	14 (38,89%)
всего	105 (58,33%)	75 (41,67%)

Таблица 2. Маркеры сочетанной инфекции в HBV-HCV-положительных образцах крови

Количество образцов	HBsAg, кач-но	HBV DNA, МЕ/мл	a-HBc, кач-но	a-HBc-IgM, кач-но	a-HBs, МЕ/л	a-HCV, кач-но	HCV RNA, МЕ/мл
1	+	96	+	-	≤10	+	106
2	+	103; 108	+	-		+	-
1	+	-	+	-		+	105
1	-	450	+	-		+	-
3	-	-	+	+		+	104–106
10	-	-	+	-		+	104–106
9	-	-	+	-		+	-
11	-	-	+	-	11–200	+	102–107
7	-	-	+	-		+	-
1	-	<75	+	-	>200	+	-
2	-	-	+	-		+	-
48	4	5	48	3	21	48	26

Игнатьев С. В., Лучинин А. С., Лянгузов А. В., Осипова Е. С.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*-АССОЦИИРОВАННОЙ ИНФЕКЦИИ В ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ

ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России»

Введение. В настоящее время одной из наиболее частых причин инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, является *Clostridium difficile*. По литературным данным, частота развития *Clostridium difficile*-ассоциированной инфекции (CDI) у госпитализированных пациентов составляет 8,3 случая на 10 тыс. пациенто-дней, а распространенность у больных гемобластозами может достигать 33%. Нейтропения, осложняющая лечение гемобластозов, ещё более усугубляет тяжесть течения CDI. Наиболее тяжелым проявлением CDI является псевдомембранозный колит (ПМК), который может приводить к развитию перфорации кишки, калового перитонита, токсического мегаколона. Летальность при ургентных хирургических вмешательствах достигает 50%. Главной причиной развития CDI является применение антибактериальных препаратов, предрасполагающими факторами — химиотерапия, реакция трансплантат против хозяина, возраст, сопутствующие заболевания. Выявление факторов риска CDI у больных гемобластозами позволит улучшить прогноз и оптимизировать профилактические мероприятия.

Цель работы. Оценить частоту встречаемости и потенциальные факторы риска развития CDI у онкогематологических больных в стационаре.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 248 больных гемобластозами с явлениями энтероколита, проходивших лечение в клинике ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России» за последние 4 года. Медиана возраста — 41 год. Женщин — 109 (44%), мужчин — 139 (56%). Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) диагностирован у 57 (23%) пациентов, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — у 33 (13,3%), миелодиспластический синдром (МДС) — у 10 (4%), множественная миелома (ММ) — у 48 (19,4%), неходжкинские лимфомы (НХЛ) — у 44 (17,7%), лимфома Ходжкина (ЛХ) — у 29 (11,7%), другие нозологические формы — у 27 (10,9%). Для выявления токсинов *C. difficile* в 492 образцах стула применяли метод иммунохроматографического анализа. Статистический анализ выполнен с использованием языка программирования R, версия 3.4.2.

Результаты и обсуждение. CDI лабораторно подтвердили у 46 (18,5%) пациентов. У 4 (8,7%) из них развился ПМК с перфорацией кишечной стенки, что потребовало оперативного лечения. Не выявлено предикторной роли возраста, нозологической принадлежности заболевания и количества лейкоцитов (медиана уровня лейкоцитов без и с CDI — $1{,}66x10^9$ и $2{,}21x10^9$/л соответственно) в момент диагностики колита в развитии CDI. Значимым фактором риска CDI оказался женский пол — отношение шансов (OR) 1,92 (95% CI 1,06–3,5). Частота подтвержденной CDI у женщин составила 34 из 217 образцов (15,6%), у мужчин — 29 из 275 (10,5%) (χ^2=2,41, p=0,12).

Заключение. CDI осложнила лечение онкогематологических больных в стационаре в 18,5% случаев, у 8,7% с выявленной CDI развился ПМК, потребовавший хирургического лечения. Значимым фактором риска развития CDI явился женский пол. Для выявления других потенциальных предикторов CDI (продолжительность госпитализации, качественные и количественные характеристики антибактериальной терапии) исследования будут продолжены.

Иругова Э. З., Пустовая Е. И., Колошейнова Т. И., Меликян А. Л.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ТРОМБОЦИТОПЕНИЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Тромбоцитопении сопровождают большую группу гетерогенных заболеваний гематологической и негематологической природы. Дифференциальная диагностика имеет большое значение, т. к. лечебная тактика и ведение больных могут диаметрально различаться.

Цель работы. Разработка дифференциально-диагностических подходов для ранней диагностики тромбоцитопений.

Материалы и методы. 220 больных, обратившихся с января по октябрь 2021г. в отделение стандартизации методов лечения в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с диагнозами ИТП и тромбоцитопении неясной этиологии. Возраст пациентов — от 21 до 87 лет (медиана 51,2 года), женщин — 156 чел. (71%), мужчин — 64 (29%). Метод — сравнительный подсчет процентного соотношения групп больных.

Результаты и обсуждение. После проведения широкого диагностического поиска диагноз ИТП был установлен и подтвержден у 48% пациентов (106 больных). Тромбоцитопении другой этиологии составили 52% (114 чел). Среди них в 3% случаев (3 больных) тромбоцитопения явилась дебютом острого лейкоза, в 7% (8 человек) — МДС, у 3% (3 пациента) была проявлением гипоплазии кроветворения и у 4% — ЛПЗ. В 9% случаев (10 чел.) диагностирована «ложная» (ЭДТА-ассоциированная) тромбоцитопения. Медикаментозные и тромбоцитопении при вирусных инфекциях зарегистрированы у 7 и 8% соответственно. Иммунные тромбоцитопении (вторичные) отмечены при СКВ (9%), АФС (8%), склеродермии (1%) и АИТ (4%). У 13% пациентов — с онкопатологией. Гестационные тромбоцитопении наблюдались в 7% случаев. При диагностике тромбоцитопений особое внимание уделялось морфологии тромбоцитов и ФАТ, что позволило у взрослых диагностировать врожденные тромбоцитопении (2% больных). У 15% пациентов генез тромбоцитопении установлен не был. Динамическое наблюдение за больными с тромбоцитопениями и повторное их обследование имеет большое значение, так, у 3 из длительно наблюдавшихся больных был диагностирован МДС. Трепанобиопсия была проведена 22 пациентам (20%). Показаниями к гистологическому исследованию костного мозга являлись возраст старше 65 лет (8 больных), отсутствие эффекта от ранее проводимой терапии ИТП (10 пациентов) и случаи нестандартного течения ИТП (4 чел.). Это позволило у 16 больных подтвердить диагноз ИТП, у 5 диагностировать МДС, у 1 — ЛПЗ.

Заключение. Для установления причин тромбоцитопении необходимо проведение широкого диагностического поиска уже на ранних сроках установления диагноза. Аспирационная биопсия костного мозга необходима для исключения возможности других заболеваний, а гистологическое исследование костного мозга показано всем больным старше 65 лет для исключения МДС и ЛПЗ, пациентам всех возрастов при неэффективности терапии, при атипичном течении ИТП и перед спленэктомией. Длительное динамическое наблюдение позволяет диагностировать другие заболевания системы кроветворения, протекающие с основным симптомом тромбоцитопении.

Исинова Г. А., Гаврилина О. А., Котова Е. С., Лукьянова И. А., Фидарова З. Т., Соколов А. Н., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ Ph-НЕГАТИВНЫМИ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ СО СМЕШАННЫМ ИММУНОФЕНОТИПОМ (ОЛСФ) НА ПРОТОКОЛАХ РОССИЙСКОЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ГРУППЫ ПО ЛЕЧЕНИЮ ОСТРЫХ ЛИМФОБЛАСТНЫХ ЛЕЙКОЗОВ (ОЛЛ) ВЗРОСЛЫХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Ph-негатиные ОЛСФ являются редким событием, частота их встречаемости составляет около 2%. Единого подхода в лечении этой прогностически неблагоприятной группы не разработано.

Цель работы. Представить результаты терапии первичных больных с ОЛСФ по протоколам Российской исследовательской группы по лечению ОЛЛ, а также продемонстрировать результаты лечения Р/Р.

Материалы и методы. В исследование включено 8 больных ОЛСФ. Медиана возраста — 31 год (24–57 лет), м:ж =6:2. Лечение по протоколу ОЛЛ-2016 проводили у 6 больных, ОЛЛ-2009 — у 1,

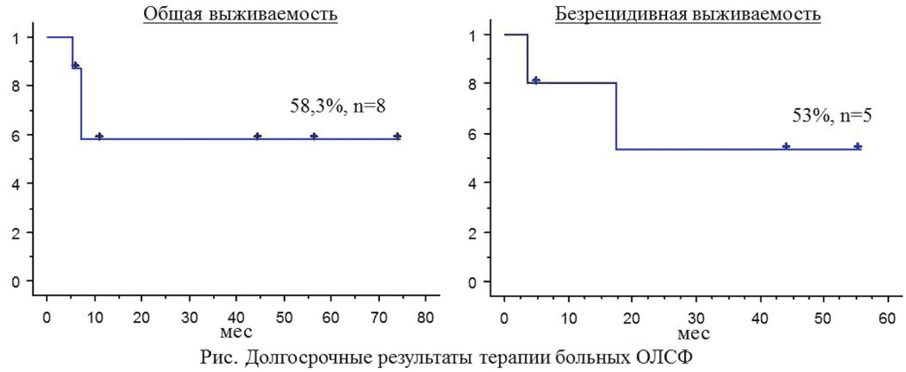


Рис. Долгосрочные результаты терапии больных ОЛСФ

ОЛЛ-2009 для лиц старше 55 лет с добавлением Сорафениба — у 1. Медиана наблюдения составила 9,4 мес. (5,3–74,7 мес.). У пяти больных был установлен Т/миелоидный (Т/М) иммунофенотип и у 3 — В/миелоидный (В/М). Наличие экстрамедуллярных очагов, а также результаты СЦИ, FISH и исследования мутаций гена FLT3 ITD методом фрагментного анализа представлены в таблице. Исследование МОБ на 70-й день терапии выполнено всем больным методом 6-цветной проточной цитометрии, у 2 больных также проводили исследование молекулярного транскрипта гена MLL методом ОТ-ПЦР. Ауто-ТГСК выполнена 3 больным в первой полной ремиссии (ПР1). Алло-ТГСКК выполнена 3 больным — 1 с первичной рефрактерностью в ПР1 и 2 после ауто-ТГСК в ПР1 и ПР2. У троих больных с ОЛСФ Т/М при развитии рецидива (n=1) и первичной рефрактерности (n=2) применяли терапию Неларабином, Циклофосфамидом, Этопозидом; у 2 больных с ОЛСФ В/М применяли программы: Flag-Ida + Венетоклакс (n=1) и Бортезомиб, Дексаметазон, Митоксантрон, Винкристин, L-аспарагиназа (n=1).

Результаты и обсуждение. Частота достижения первой полной ремиссии у больных СФОЛ составила 63% (5 из 8), первичная рефрактерность была констатирована у 37% (n=3). При этом среди больных с морфологической ремиссией у 80% (n=4) на 70-й день терапии сохранялся МОБ-позитивный статус (МОБ+). У одного больного из этой группы с МОБ+ персистирует молекулярный транскрипт MLL-AF4 после консолидации III (срок наблюдения 6,4 мес.); у 2 больных развился ранний рецидив; у 1 б-го в связи с сохраняющейся МОБ выполнена модификация терапии — к ХТ добавлен Сорафениб (I–III этап консолидации), далее выполнен курс НМА с последующей консолидацией ауто-ТГСКК, а спустя 9 мес. выполнена алло-ТГСКК в МОБ-негативном статусе. При лечении Р/Р форм по программе с Неларабином у 2 из 3 больных с ОЛСФ Т/М была достигнута ремиссия заболевания и выполнена алло-ТГСКК, оба больных живы (срок наблюдения 11 и 74,6 мес.). При Р/Р ОЛСФ В/М у двоих больных наблюдалась рефрактерность к противорецидивной терапии по программам с Бортезомибом и Flag-Ida с Венетоклаксом, они погибли в результате прогрессии заболевания. При анализе долгосрочных результатов терапии для всей группы больных 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 58% (n=8), безрецидивная 53% (n=5) (рис.).

Заключение. Высокая частота персистенции МОБ у больных ОЛСФ свидетельствует о необходимости своевременной модификации терапии и при возможности применения таргетных агентов. Для определения роли алло-ТГСК в первой линии, а также оптимальной стратегии терапии Р/Р форм группа больных малочисленна и требует дальнейшего наблюдения.

Таблица. ИФТ, кариотип и наличие экстрамедуллярных очагов у больных ОЛСФ

№ б-го	ИФТ	Кариотип/ FLT3 mut	Экстрамедуллярные очаги
1	TII-ОЛЛ/ОМЛ	46 XY FLT3 mut «–»	–
2	BI-ОЛЛ/ОМЛ NG2+	46,XX,t(4;11)(q21;q23)[7]/46,XX[13] FLT3 mut «–»	Нейролейкемия
3	TII-ОЛЛ/ОМЛ	46 XX FLT3 mut «+»	–
4	TII-ОЛЛ/ОМЛ	46XY FLT3 mut «–»	Поражение средостения, всех групп лимфоузлов
5	BII-ОЛЛ/ОМЛ	46, XY дупликция локуса гена MLL/11q23?, полисомия 11? FLT3 mut «–»	Периферическая лимфаденопатия
6	TII-ОЛЛ/ОМЛ	46, XY FLT3 mut «–»	Поражение шейных, надключичных, внутригрудных лимфоузлов, нёбных миндалин
7	BII-ОЛЛ/ОМЛ	46,XY,der(6)[18]/47,idem,+8[1]/46,XY[1] FLT3 mut «–»	Периферическая лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, экстрамедуллярные очаги в диафизе левой большеберцовой кости, пжк левой теменной области, нейролейкемия
8	TI-ОЛЛ/ОМЛ	47, XY, der(2)add(p24-25), +5, del(7)(q11-q34), +14 {6}/46,XY{4} FLT3 mut «–»	–

Йовдий А. В., Бутина Е. В., Смольникова М. В., Попонина Е. А.

МОНИТОРИНГ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ДОНОРСКОГО ХИМЕРИЗМА ПО АНТИГЕНАМ ЭРИТРОЦИТОВ

ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России»

Введение. Показателем, отражающим работу донорской кроветворной ткани после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), является посттрансплантационный химеризм.

Цель работы. Оценить влияние иммунологических факторов и режимов кондиционирования на сроки формирования эритроцитарного донорского химеризма после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Материалы и методы. В исследование включены 42 больных, перенесших алло-ТГСК в 2013–2020 гг. в ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России». Возраст пациентов варьировал от 3 до 60 лет (медиана возраста 32). Перед алло-ТГСК выполняли исследование антигенов эритроцитов систем АВО, Резус, Келл у доноров и реципиентов с применением реактивов и оборудования фирмы BioRad (США). HLA-идентичного донора имели 29 реципиентов (69%), HLA-гаплоидентичного донора — 13 (31%). Информативными считались антигены, выявленные в фенотипе реципиента и отсутствующие в фенотипе донора, или наоборот. Для статистической обработки данных использовали медиану (Me) и непараметрический критерий Краскела–Уоллиса.

Результаты и обсуждение. У реципиентов стволовых кроветворных клеток от HLA-идентичных доноров период времени до первого появления эритроцитов, экспрессирующих антигены донора, составил от 8 до 56 дней (Me 20 дней), 50% донорский химеризм у данных пациентов возник в период с 21 до 90 дня (Me 37 дней), полный донорский химеризм (100%) установлен с 44 до 372 дней (Me 111 дней). В группе реципиентов, которым удалось подобрать HLA-гаплоидентичных доноров, периоды до первого появления эритроцитов донора, 50 и 100% донорского химеризма составили от 13 до 53 дней (Me 20 дней), от 31 до 142 (Me 42 дня), от 26 до 148 (Me 113 дней) соответственно. Зависимость сроков формирования эрироцитарного донорского химеризма от HLA совместимости пар донор — реципиент не установлена (p>0,05). Двадцать пять (59,5%) из 42 пар отличались по антигенам системы АВО. Из них большую АВО-несовместимость имели 9 пар (30,5%), малую — 16 пар (60,5%). При идентичности донора и реципиента по антигенам АВО первое появление донорских эритроцитов наблюдалось в среднем на 20-й день, 50% донорского химеризма — на 37-й день, 100% донорского химеризма — на 112-й день. Время возникновения донорского химеризма у пациентов, идентичных с донорами по системе АВО, и у реципиентов с большой и малой АВО-несовместимостью не различалось (табл.). Проанализировано влияние предтрансплантационной медикаментозной подготовки больных на динамику донорского эритроцитарного химеризма. После алло-ТГСК у пациентов, которым проводился режим кондиционирования со сниженной интенсивностью, время первого появления донорского химеризма составило от 8 до 56 дней (Me 20 дней), 50% донорского химеризма — от 21 до 142 (Me 38 дней), 100% донорского химериза — от 44 до 489 (Me 111 дней), что было сопоставимо с соответствующими

Таблица. Динамика донорского химеризма в зависимости от АВО-совместимости пар донор — реципиент

	АВО идентичные пары	Большая несовместимость по АВО	Малая несовместимость по АВО	p
Первое появление донорского химеризма Me (Min–Max)	20 (13–53)	14 (8–56)	20 (11–45)	p>0.05
50% донорский химеризм Me (Min–Max)	37 (21–142)	38 (34–63)	38 (26–82)	p>0.05
100% донорский химеризм Me (Min–Max)	112 (44–489)	125 (26–209)	109 (70–150)	p>0.05

периодами у больных, получавших миелоаблативный режим кондиционирования: от11 до 53 дней (Me 20 дней), от 31 до 82 (Me 41 день) и от 26 до 170 (Me 112 дней) соответственно.

Заключение. Появление и прирост донорских эритроцитов не зависели от совместимости донора и реципиента по системам HLA, ABO и от режима кондиционирования.

Калинкина О. Б., Тезиков Ю. В., Липатов И. С.

РИСК ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ У ПАЦИЕНТОК НА МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

Введение. Вспышка коронавирусной болезни (COVID-19) является чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение. Гиперкоагуляция и иммунотромботическое состояние из-за выявления множественных микротромбов — морфологический субстрат SARS-CoV-2, что является системной микроангиопатией, которая объясняет полиорганную недостаточность (кардиомиопатия, почечная недостаточность, острая печеночная недостаточность, мезентериальная ишемия и неврологические повреждения). Кроме того, следует подчеркнуть, что, поскольку эндотелий сосудов активно экспрессирует ангиотензинпревращающий фермент 2, он становится активным местом размножения SARS-CoV-2, как это было описано ранее для пациентов с инфекциями SARS-CoV-17. Гиперактивация свертывания крови у пациентов с симптомами COVID-19 с более тяжелыми проявлениями может приводить к повышенному риску тромбоэмболии у пациентов, использующих комбинированную гормональную контрацепцию и гормональную терапию в период менопаузы. Физиопатологический механизм гиперкоагуляции у пациенток, принимающих менопаузальную гормонотерапию (МГТ), возникает при прохождении эстрогена через печень. Этот протромботический эффект также возможен и при других способах введения (трансдермальный, вагинальный).

Цель работы. Обобщить накопленный опыт применения МГТ у женщин, перенесших COVID-19 за период март 2020 — октябрь 2021 гг. на базе СОКБ им В.Д. Середавина, перепрофилированной под лечение новой SARS-CoV-2-инфекции.

Материалы и методы. Нами проанализированы истории болезни 86 женщин, получавших пероральные формы МГТ и *74* пациенток без МГТ, проходивших лечение со среднетяжелой и тяжелыми формами COVID-19 за указанный период. МГТ по ряду данных в дополнение к стимулированию повышения прокоагулянтных факторов (фибриноген, протромбин, факторы VII, VIII, IX, X, XII), снижает синтез прокоагулянтного фактора V и ингибиторов гемостаза, которые возникают естественным путем, таких как антитромбин, белок S и ряд других факторов, что приводит к повышенному риску тромбоза. Нами проводился анализ параметров гемостаза, наличия тромботических осложнений, показаний для назначения терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ) и исходов лечения (выздоровление/летальный исход).

Результаты и обсуждение. Случаев тяжелых ВТЭ зафиксировано не было среди исследуемых групп за период госпитализации. Наше исследование показало, что смертность у пациенток от COVID-19, принимающих МГТ не превышала таковую среди пациенток в постменопаузе без МГТ и была в целом ниже на 1,5%, однако данные не имеют статистической значимости (p=0,36). В случаях нарастания тяжести болезни следует рассмотреть добавление к терапии НМГ.

Заключение. Отменять менопаузальную гормональную терапию в случае, если COVID-19 потребовало госпитализации со среднетяжелой и тяжелой формами не требуется. В период стационарного лечения возможно сохранить текущую терапию МГТ в условиях дополнительного назначения НМГ.

Калмыкова О. С., Дубинкин И. В., Демидова Е. С., Климова Н. А., Гапонова Т. В.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АЛЛОИММУНИЗАЦИИ РЕЦИПИЕНТА ПО СИСТЕМЕ KIDD

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Подбор пар «донор–реципиент» по основным трансфузионно-опасным аллоантигенам эритроцитов: систем групп крови AB0, Резус, Келл, позволил существенно снизить индекс аллоиммунизации реципиентов при трансфузиях эритроцитсодержащих сред. Однако при этом возрастает относительное количество случаев аллоиммунизации реципиентов множественных трансфузий по другим группам крови. Учитывая некоторые особенности выявления антиэритроцитарных аллоантител в гелевых карточках, широко применяемых в иммуногематологических исследованиях в Российской Федерации, определенную проблему вызывают антитела со специфичностью анти-Jka, которые не выявляются в пробе на совместимость в гелевых карточках с эритроцитами доноров, гетерозиготных по генам Jka/Jkb.

Цель работы. Характеристика клинического случая аллоиммунизации реципиента множественных гемотрансфузий по антигену Jka.

Материалы и методы. Проспективно и ретроспективно исследовали образцы крови реципиента множественных трансфузий эритроцитсодержащих сред «Х» и доноров ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. В работе использовали тест-системы Capture R Immucor и гелевые карточки LISS/Coombs BioRad.

Результаты и обсуждение. У пациента «Х», поступившего в клинику ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, с группой крови 0 и фенотипом эритроцитов CCDeeKk исходно были выявлены антиэритроцитарные аллоантитела анти-Rhc (титр 1:8). По показаниям (гемоглобин ниже 80 г/л) были назначены трансфузии донорской эритроцитной взвеси, совместимой по фенотипу (табл.). При повторной гемотрансфузии эритроцитной взвеси донора, совместимого по результатам пробы в гелевых карточках LISS/Coombs биологическая проба *in vivo* оказалась положительной, а в плазме крови обнаружен свободный гемоглобин в концентрации 1 г/л. Трансфузия была остановлена. Повторные попытки трансфузий идентичных по группе крови, резус-принадлежности и фенотипу эритроцитов от других доноров при отрицательной пробе на совместимость в гелевых карточках, также приводили к ухудшению самочувствия реципиента «Х» и были остановлены. Ретроспективный анализ показал, что у реципиента «Х» после первой гемотрансфузии появились дополнительно к анти-Rhc еще анти-Jka антиэритроцитарные аллоантитела. Расширенное фенотипирование эритроцитов показало: у реципиента «Х» фенотип Jkb/Jkb, у первого донора — Jka/Jka, у последующих доноров — Jka/Jkb. При первой трансфузии произошла аллоиммунизация и были индуцированы у реципиента «Х» антитела со специфичностью анти-Jka. Эти антитела не выявлялись в пробе на совместимость на эритроцитах доноров с фенотипом Jka/Jkb в гелевой технологии, но выявлялись в технологии адгезии на твердой фазе Capture R Immucor и в биологической пробе. Аналогичные результаты были получены в гелевых карточках и других фирм-производителей.

Заключение. Таким образом, проводя иммуногематологические исследования на совместимость при трансфузиях донорских эритроцитов только в гелевых карточках необходимо проявлять особое внимание к реципиентам Jkb/Jkb.

Таблица. Клинический случай аллоиммунизации реципиента «Х» по системе Kidd

Гемотрансфузии	Время трансфузии	Проба на совместимость		Биологическая проба *in vivo* (внутрисосудистый гемолиз)	Фенотип эритроцитов доноров	Фенотип эритроцитов реципиентки Х.	Антиэритроцитарные антитела, обнаруженные у реципиентки Х.
		LISS/ Coombs (Bio-Rad)	LISS/ Coombs (Bio-Rad)				
1-я	1-й день	-	-	O(I)CCDeekk Jka/Jka	O(I)CCDeeKk Jkb/Jkb	анти-Rhc	анти-Rhc
2-я	8-й день	-	+	O(I)CCDeekk Jka/Jkb	O(I)CCDeeKk Jkb/Jkb	анти-Rhc + анти-Jka	анти-Rhc + анти-Jka
3-я	9-й день	-	+	O(I)CCDeekk Jka/Jkb	O(I)CCDeeKk Jkb/Jkb	анти-Rhc + анти-Jka	анти-Rhc + анти-Jka
4-я	17-й день	-	+	O(I)CCDeekk Jka/Jkb	O(I)CCDeeKk Jkb/Jkb	анти-Rhc + анти-Jka	анти-Rhc + анти-Jka

Примечание: анти-Jk^a выявляются в LISS/Coombs на эритроцитах доноров и панели стандартных эритроцитов с фенотипом Jk^a /Jk^a

Камельских Д. В.[1], Коломийченко М. Е.[2], Тихомиров Д. С.[1], Старкова О. Г.[1], Абакаров Р. Р.[1], Теляшов М. А.[1], Булгаков А. В.[1], Туполева Т. А.[1], Гапонова Т. В.[1]

ВЫЯВЛЕНИЕ АНТИТЕЛ К ВОЗБУДИТЕЛЮ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДОНОРОВ КРОВИ И (ИЛИ) ЕЕ КОМПОНЕНТОВ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко»

Введение. В декабре 2019 года в китайском городе Ухань была зафиксирована вспышка нового инфекционного заболевания. Всемирная организация здравоохранения 30 января 2020 года объявила эту вспышку чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение, а уже 11 марта — пандемией. На территории России первый случай инфицирования был выявлен 31 января 2020 года. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России первые доноры, имеющие антитела к коронавирусу (SARS-CoV-2), были выявлены в день начала тестирования образцов крови доноров на антитела к коронавирусу — 29 апреля 2020 года. По поручению Президента Российской Федерации 18 января 2021 года начата массовая вакцинация населения.

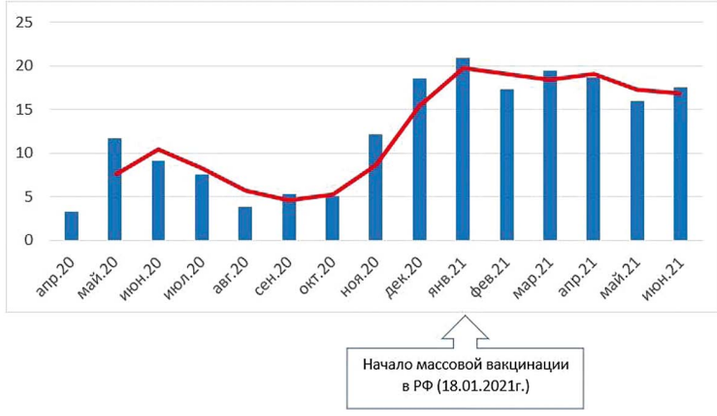
Цель работы. Проанализировать динамику численности доноров, имеющих антитела класса IgG к S-белку SARS-CoV-2.

Материалы и методы. С целью выявления IgG к S-белку SARS-CoV-2 было проведено исследование 12 884 образцов крови доноров. Хронологические рамки исследования — с 29.04.2020 по 08.06.2021 г. В настоящее исследование включались доноры (физические лица) с впервые выявленными IgG к S-белку SARS-CoV-2 (далее — первичная выявляемость антител).

Результаты и обсуждение. Анализ результатов исследования продемонстрировал резкое увеличение численности доноров с первично выявленными антителами к S-белку SARS-CoV-2 после начала кампании по вакцинации населения (рис.). Так, до начала массовой вакцинации антитела выявлялись у каждого четвертого донора (у 25,8 донора из 100), а после начала вакцинации — у каждого третьего донора (у 35,6 донора из 100), p<0,01. Одновременно в ходе исследования была изучена длительность выявляемости антител у каждого из доноров. Медиана длительности выявления IgG к S-белку SARS-CoV-2 у доноров составила 120 дней (в диапазоне от 14 до 399 дней).

Заключение. Проведенное исследование продемонстрировало резкий рост и стабилизацию на высоком уровне значений первичного выявления IgG к S-белку SARS-CoV-2 с момента начала массовой вакцинации.

Рис. Динамика численности доноров, имеющих антитела класса IgG к S-белку SARS-CoV-2 (на 100 доноров)



Камельских Д. В.[1], Коломийченко М. Е.[2], Дроков М. Ю.[1], Спицын В. К.[1], Джиоты Ф. И.[1], Тюмнева К. А.[1], Калмыкова О. С.[1], Демидова Е. С.[1], Дубинкин И. В.[1], Булгаков А. В.[1], Гапонова Т. В.[1]

АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПОСТТРАНСФУЗИОННЫХ РЕАКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ, СВЯЗАННЫХ С ПЕРЕЛИВАНИЕМ КОНЦЕНТРАТОВ ТРОМБОЦИТОВ, ЗАГОТОВЛЕННЫХ МЕТОДОМ АППАРАТНОГО АФЕРЕЗА

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко»

Введение. При трансфузиях компонентов донорской крови важная роль отводится профилактике посттрансфузионных реакций и осложнений, обусловленных в том числе белками плазмы донора. Перспективным методом, позволяющим снизить долю плазмы (с содержащимися в ней белками), является заготовка концентратов тромбоцитов с использованием добавочного раствора.

Цель работы. Сравнить частоты возникновения посттрансфузионных реакций, связанных с трансфузиями тромбоцитов, заготовленных в плазме и в добавочном растворе.

Материалы и методы. Были рассмотрены следующие группы трансфузий концентратов тромбоцитов, лейкоредуцированных (далее — трансфузий тромбоцитов): трансфузий тромбоцитов, заготовленных в донорской плазме (22 357 трансфузий) и трансфузий тромбоцитов, заготовленных в добавочном растворе SSP+ (4801 трансфузия).

Результаты и обсуждение. В группе трансфузий тромбоцитов, заготовленных в донорской плазме, было зафиксировано 86, а в группе трансфузий тромбоцитов, заготовленных в добавочном растворе SSP+, — 5 посттрансфузионных реакций, что составило 0,38 и 0,1% (p=0,0013) от общего числа трансфузий, в каждой группе соответственно.

Заключение. Проведенный анализ показал, что после трансфузий тромбоцитов, заготовленных в добавочном растворе SSP+ число посттрансфузионных реакций значимо меньше аналогичного показателя в группе трансфузий тромбоцитов, заготовленных в донорской плазме.

Камельских Д. В.[1], Коломийченко М. Е.[2], Булгаков А. В.[1], Гапонова Т. В.[1]

РЕАКЦИИ И ОСЛОЖНЕНИЯ У ДОНОРОВ КРОВИ И (ИЛИ) ЕЕ КОМПОНЕНТОВ В СВЯЗИ ДОНАЦИЕЙ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко»

Введение. Одной из функций субъектов обращения донорской крови и (или) ее компонентов, осуществляющих деятельность по заготовке, хранению донорской крови и (или) ее компонентов, является учет и анализ причин, приведших к развитию реакций и осложнений, возникших у доноров в связи с донацией крови и (или) ее компонентов. В мировой практике существует учет подобных реакций и осложнений, а Всемирной организацией здравоохранения разработан специальный формуляр. Однако в нашей стране в настоящее время не регламентированы порядки учета и анализа причин подобных реакций и осложнений, возникших у доноров в связи с донацией.

Цель работы. Анализ реакций и осложнений, возникших у доноров в связи с донацией крови и (или) ее компонентов в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (далее — НМИЦ гематологии).

Материалы и методы. На основании «Стандартизированного формуляра для уведомления учреждениями службы крови об осложнении или побочной реакции у донора» и данных «AABB Hemovigilance System — DonorHART» в НМИЦ гематологии был разработан анонимный опросник «Контроль состояния донора после донации», который направлялся на электронную почту донора спустя 24 часа после донации. В ходе настоящего исследования были получены анкеты доноров после 6767 донаций в период с 26.05.2020 по 22.10.2021.

Результаты и обсуждение. Среди опрошенных наблюдалось примерно равное распределение по полу (мужчин — 53,1%, женщин — 46,9%). Было получено 447 анкет после первичной донации, что составило 6,7% от общего числа анкет. Донации крови наблюдались почти в половине случаев; чуть более трети случаев составили донации концентрата тромбоцитов, полученного методом афереза; каждая шестая донация — донация плазмы (рис. 1). Показателем качества работы медицинских сестер является осуществление пункции вены во время донации без необходимости повторной манипуляции в 96,2% случаев. Опросник содержит также блок вопросов о возникающих реакциях и осложнениях, обусловленных донацией крови и (или) ее компонентов. Подавляющее большинство донаций не сопровождалось появлением негативных реакций, однако чаще других наблюдались слабость (без потери сознания); онемение губ, озноб; боль в руке; гематома в месте введения иглы (рис. 2, 3). Необходимо учитывать и дифференциацию осложнений в зависимости от времени, прошедшего после донации (в течение двух часов; в период от двух часов до 24 часов после донации). По данным анкет, только 783 респондента (14,1%) обращались за помощью к медицинскому персоналу в случае возникновения негативных явлений во время и в течение двух часов после донации.

Заключение. Проведенный анализ позволил определить структуру реакций и осложнений, возникающих у доноров в связи с донацией: во время донации и в течение двух часов или в течение суток после нее. В течение ближайших двух часов чаще всего наблюдались слабость без потери сознания (в 11,8% случаев), онемение губ и озноб (в 10,2% случаев), информация о слабом потоке крови во время донации (в 7,4% случаев). В течение первых суток после донации чаще наблюдались слабость без потери сознания (в 12,6% случаев), гематома в месте введения иглы (в 5,1% случаев) и боль в руке (в 4,1% случаев).

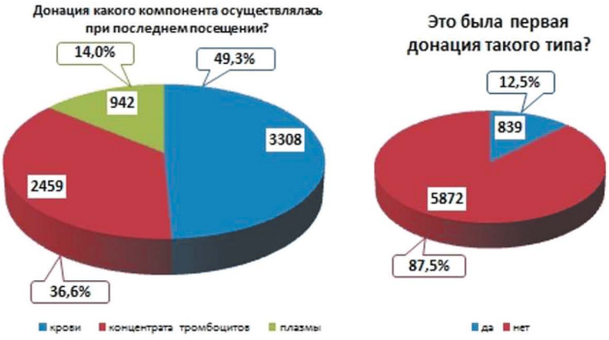


Рис. 1. Распределение ответов на вопросы: «Донация какого компонента осуществлялась при последнем посещении?» и «Это была первая донация такого типа?»



Рис. 2. Распределение ответов на вопрос «Что из перечисленного было с Вами во время и/или в течение двух часов после донации?»

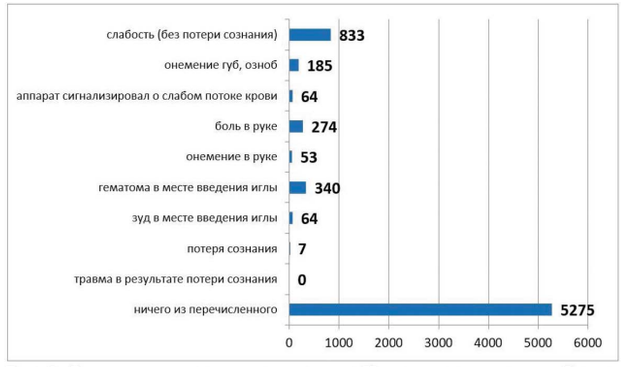


Рис. 3. Распределение ответов на вопрос «Что из перечисленного было с Вами в период от двух часов до 24 часов после донации?»

Капорская Т. С., Ребриков А. Н., Петрова Л. М., Лыскова В. А., Малюшкина Е. С., Хороших О. В., Киселева Н. В., Мишарина Н. П., Новопашина Н. Н., Лавшук А. М., Шнайдер А. А., Алексеенко Д. И.

РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ В ГБУЗ ОРДЕНА «ЗНАК ПОЧЕТА» ИРКУТСКАЯ ОБЛАСТНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА С 2016 ПО 2021 Г.

ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница»

Введение. Одним из основных методов терапии множественной миеломы (ММ) для пациентов без тяжелой сопутствующей патологии является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). В Иркутской областной клинической больнице данный метод лечения используется с 2016 года.

Цель работы. Проанализировать результаты проведенных ауто-ТГСК при ММ на базе гематологического отделения ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница».

Материалы и методы. В исследование включено 74 пациента с ММ, трансплантированных с марта 2016 по октябрь 2021 года; из них проанализировано 69 случаев, 5 пациентов были исключены из исследования (время наблюдения после ауто-ТГСК не достигло минимального срока 2 месяца).

Результаты и обсуждение. При оценке возраста, пола, стадии заболевания пациентов с ММ, получены следующие данные: медиана возраста составила — 58 лет, из них мужчин — 28, женщин — 41. При установлении диагноза у большей части пациентов констатирована стадия IIA по Durie — Salmon (50%). В качестве индукционной терапии большинство пациентов ММ получило 3 или 4 курса ХТ «VCD» — 36 и 39% соответственно. После проведенной индукционной терапии большинство пациентов достигли частичного ответа — 42%. Во время проведения ауто-ТГСК 2 пациента скончались в раннем посттрансплантационном периоде, причиной послужило: в одном случае цитомегаловирусная пневмония, во втором — колит, синдром полиорганной дисфункции. Оценка эффективности лечения через 2 месяца после ауто-ТГСК показала следующие результаты: полного ответа достигли 38% пациентов ММ, очень хорошей частичной ремиссии — 18%, частичного ответа — 38%, прогрессия заболевания констатирована у 3%. На момент проведения исследования полного ответа достигли 44 (66%) пациента, очень хорошего частичного ответа — 3 (4%), частичного ответа — 9 (14%), прогрессия заболевания констатирована у 2 (3%) пациентов, 4 (6%) выбыли из-под наблюдения, 2(3%) скончались — 1 пациент от прогрессии заболевания, второй от новой коронавирусной инфекции. Для пациентов, у которых была констатирована ПР заболевания медиана выживаемости без прогрессии (ВБП) составила 22 мес. (6–59), медиана длительности ответа (ДО) составила 16,5 мес. (6–59). Выживаемость пациентов на момент исследования составила 94%.

Заключение. Ауто-ТГСК при ММ является доступным и эффективным методом терапии, позволяющим улучшить результаты лечения данной категории больных.

Капорская Т. С., Ребриков А. Н., Петрова Л. М., Шнайдер А. А., Лыскова В. А., Малюшкина Е. С., Романова Е. В., Лужнова Н. Н., Кустанович М. А.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНГИБИТОРА BCL-2 У ПАЦИЕНТА С ПЕРВИЧНО-РЕЗИСТЕНТНОЙ ФОРМОЙ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА

ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница»

Введение. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является «золотым стандартом» терапии острого миелоидного лейкоза. Один из факторов успешной трансплантации — достижение полной ремиссии заболевания. Появление новых препаратов и их использование у пациентов групп высокого риска способствуют достижению полной ремиссии и проведения алло-ТГСК.

Цель работы. Продемонстрировать клинический случай успешного достижения ремиссии первично-резистентной формы острого миелоидного лейкоза на фоне терапии ингибитором BCL-2 с последующей аллогенной родственной трансплантацией.

Материалы и методы. Больному Б., 48 лет, в гематологическом отделении «ГБУЗ ИОКБ» на основании данных гемограммы (лейкоцитоз 15,6x10^9/л, анемия 114 г/л, тромбоцитопения 120x10^9/л, бластемия 65%), миелограммы (50% бластных клеток), иммунофенотипирования костного мозга установлен диагноз острого миелоидного лейкоза. Кариотип 46, XY. FLT3(-). После курсов индукции «7+3» с дозой даунорубицина 60 мг/м^2 (в контрольной миелограмме 32,4% бластов), «НАМ»-ремиссия не достигнута, констатирована первично-резистентная форма острого лейкоза. Проведен противорецидивный курс терапии, сочетающий ингибитор BCL-2 (венетоклакс) и малые дозы цитарабина. Курацию осложнило на 25-й день курса присоединение новой коронавирусной инфекции, протекающей с поражением легких (КТ 40%) сочетанного генеза (вирусное, бактериальное, грибковое поражения). Получал противовирусную (фавипиравир), антимикробную (меропенем, линезолид, вориконазол) терапию с достижением положительной клинико-рентгенологической динамики. Восстановление показателей крови на 13-й день после окончания первого курса химиотерапии. Достигнута ремиссия острого лейкоза (нормальные показатели гемограммы, 0,4% бластных клеток в миелограмме). Через 4 недели проведен 2-й курс ХТ малыми дозами цитарабина в сочетании с ингибиторами BCL-2 (венетоклакс), перенес без осложнений. Учитывая возраст, отсутствие тяжелой сопутствующей патологии, вариант лейкоза, наличие полностью HLA-совместимого донора, пациенту было показано проведение алло-ТГСК в I ремиссии заболевания. После кондиционирования (треосульфан, флударабин) проведена алло-ТГСК (периферические стволовые клетки 4,8 млн/кг CD34$^+$ клеток) с профилактикой РТПХ (циклофосфан, микофенолат мофетил, циклоспорин А). Восстановление гранулоцитарного ростка на 21-й день терапии, тромбоцитарного — на 18-й день.

Результаты и обсуждение. На момент написания работы (день +223) у пациента сохраняется ремиссия, МОБ-негативный статус, донорский химеризм 100%. На +154 день иммуносупрессивная терапия отменена. Тромбоцитарный, гранулоцитарный ростки в норме, клинических проявлений РТПХ не было. До +200 дня сохранялась аплазия красного ростка. Выявлен острый вирусный гепатит В с высокой степенью вирусемии, биохимической активности. На фоне противовирусной терапии (энтекавир) вирусная инфекция регрессирует, эритропоэз с тенденцией к восстановлению.

Заключение. Использование ингибитора BCL-2 в сочетании с малыми дозами цитарабина способствовали достижению ремиссии у пациента с первично-резистентной формой острого миелоидного лейкоза и успешному проведению алло-ТГСК.

Карамова А. З., Воронцова А. А., Богданова Е. В.

ОКАЗАНИЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С Т-КЛЕТОЧНЫМИ ЛИМФОМАМИ КОЖИ В РФ

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России

Введение. В Российской Федерации в настоящее время нет официальных статистических данных о заболеваемости и распространенности Т-клеточных лимфом кожи (ТКЛК) ввиду отсутствия выделения в рубриках лимфопролиферативных заболеваний форм федерального государственного статистического наблюдения отдельных нозологий.

Цель работы. Получить и проанализировать данные о числе больных ТКЛК (грибовидным микозом и синдромом Сезари), находившихся на диспансерном наблюдении в медицинских организациях дерматовенерологического профиля в период с 2015 по 2020 г., демографических и клинико-эпидемиологических характеристиках, применяемых методах диагностики и терапии.

Материалы и методы. Для проведения исследования была разработана анкета, позволяющая получить сведения о числе пациентов, наблюдающихся с диагнозами: грибовидный микоз и синдром Сезари в медицинских организациях дерматовенерологического профиля субъектов Российской Федерации в период 2015–2020 гг., демографических характеристиках, применяемых методов диагностики и терапии в изучаемой группе больных.

Результаты и обсуждение. Из 24 субъектов Российской Федерации получены данные о 163 больных ТКЛК, наблюдавшихся в медицинских организациях в период 2015–2020 гг. Из 35 субъектов РФ получена информация об отсутствии больных ТКЛК, наблюдающихся в медицинских организациях дерматовенерологического профиля. Не предоставили данные 10 субъектов Российской Федерации. Из 163 больных 144 (89%) установлен диагноз грибовидный микоз, 17 (10%) — синдром Сезари, у 2 (1%) больных наблюдались другие формы ТКЛК. Данные по демографическим

характеристикам, диагностике и терапии по поводу ТКЛК представлены для 155 из 167 больных. Показано, что в 44% случаев заболевание было выявлено дерматовенерологами, а диагноз чаще всего (39%) устанавливали онкологи. В 49% случаев диагноз был установлен только на основании результатов гистологического исследования, иммуногистохимическое и ПЦР-исследования применяли в 33 и 3% соответственно. Из 155 пациентов 52% находится под диспансерном наблюдением у онкологов, 41% — у гематологов, у дерматологов наблюдается 26% пациентов. 99 больных находились под наблюдением только у одного специалиста (50 (32%) — онколог; 40 (26%) — гематолог; 9 (6%) — дерматовенеролог). Девять (6%) находились под наблюдением трех специалистов. Информация о проводимой терапии имелась у 92 (59%) из 155 больных. Наиболее часто применяемым методом лечения была химиотерапия — 72%; фототерапию получали 26%; одинаковый процент (18%) пришелся на назначение интерферона-α2b и метотрексата; 1% получал лучевую терапию. Летальный исход зарегистрирован у 53 (34%) пациентов. Продолжительность заболевания с момента установления диагноза до наступления летального исхода составляла в среднем 3,5±5,0 года, медиана — 2 года, мода — 1 год.

Заключение. Впервые предпринята попытка обобщить данные о числе больных ТКЛК, описать их демографические и клинико-эпидемиологические характеристики, диагностику и терапию. Полученные предварительные данные требуют дальнейшего уточнения в тесном сотрудничестве с профессиональными сообществами врачей-гематологов и врачей-онкологов

Кардашевская Л. И.[1], Склянная Е. В.[1], Михайличенко Е. С.[2]

АНЕМИЯ У «ПОСТКОВИДНЫХ» КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

[1]ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, [2]ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

Введение. В условиях пандемии COVID-19 возникло понятие постковидного синдрома. Мы отмечаем увеличение обращений к кардиологу пациентов, перенесших COVID-19, с жалобами спустя 2–3 месяца на слабость, утомляемость, учащение приступов стенокардии, сердцебиение, одышку, выпадение волос. Впоследствии выявляется анемия, которая доказанно негативно влияет на прогноз хронической ИБС, что требует своевременной ее диагностики и адекватного лечения.

Цель работы. Оценить роль анемии и ее возможный патогенез в постковидном синдроме у пациентов, перенесших легкое течение новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Материалы и методы. 22 больных (м/ж 8/14) в возрасте от 42 до 68 лет, обратившиеся к кардиологу с описанными жалобами, перенесшие COVID-19 в легкой форме, лечившиеся амбулаторно. Диагноз выставлялся на основе клинико-эпидемиологических данных. Исследовались: общий анализ крови, фибриноген, ферритин, С-реактивный белок (СРБ), наличие антител IgG к SARS-CoV-2. Проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), фиброгастродуоденоскопия (ФГДС). Перенесенное коронавирусное заболевание подтверждено наличием антител у всех больных.

Результаты и обсуждение. У 15 (68%) больных выявлена микроцитарная анемия. У 12 пациентов уровень ферритина был на нижней границе нормы — 15–25 мкг/л, у 5 больных повышен СРБ, у 8 — фибриноген, у всех больных — ускоренная СОЭ. Все указывало на системную воспалительную реакцию и истощение запасов ферритина. Налицо — анемия хронического воспалительного заболевания (АХЗ). Мы не имели возможность определить уровень гепсидина. При ХМ ЭКГ у 14 пациентов выялены эпизоды ишемически значимой депрессии сегмента ST, которую расценили как безболевую ишемию миокарда общей длительностью от 4 до 42 минут в сутки. У половины пациентов регистрировалась преходящая инверсия зубца Т. У больных с клиникой стенокардии выявлена значимая депрессия сегмента ST. Стенокардия провоцировалась анемией, что подтвердилось прекращением приступов после коррекции ее без изменения базисной терапии ИБС. Основу патогенеза АХЗ при COVID-19 составляет повышение концентрации провоспалительных цитокинов и гепсидина, что приводит к блокаде железа в клетках макрофагальной системы («гепсидиновый блок») с развитием относительного дефицита железа.

Заключение. Анемия при постковидном синдроме обусловлена дефицитом железа, появляется поздно, провоцирует обострение хронической ИБС. Вероятнее всего, имеет место сочетание АХЗ и ЖДА, причем в данном случае преобладает первая. Дифференциальная диагностика ЖДА и АХЗ включает определение эритроцитарных индексов (MCV, MCH, MCHC, RDW), сывороточного железа, ферритина, сатурации трансферрина, гепсидина, фибриногена и С-реактивного белка. Это позволяет определить противовоспалительную и антианемическую терапию. В качестве противовоспалительного препарата мы назначали колхицин. ЖДА мы традиционно лечили пероральными препаратами железа. При наличии АХЗ или сочетании ЖДА и АХЗ мы использовали парентеральные препараты железа, позволяющие преодолеть «гепсидиновый блок», по показаниям — гемотрансфузии.

Карпенко Д. В., Дорофеева А. И., Бигильдеев А. Е.

АКТИВАЦИЯ ЭКСПРЕССИИ IL1B В ММСК ЧЕЛОВЕКА В ОТВЕТ НА РАЗЛИЧНЫЕ СТИМУЛЫ КОРРЕЛИРУЕТ СО СТАТУСОМ МЕТИЛИРОВАНИЯ CPG В ЕГО ПРОМОТОРЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Понимание регуляции экспрессии IL1B представляется важным для физиологии стромальной ткани костного мозга, поскольку ИЛ-1β является одним из её ростовых факторов. CpG промотора IL1B в позиции -299 от старта транскрипции (CpG4) расположен вблизи сайта связывания факторов транскрипции NF-kB, передающих сигнал от ФНО и ИЛ-1β.

Цель работы. В работе исследовали связь между статусом метилирования всех CpG в промоторе IL1B с его экспрессией в ответ на различные стимулы, в том числе ФНО, в мультипотентных мезенхимных стромальных клетках (ММСК) костного мозга здоровых людей.

Материалы и методы. ММСК были получены по стандартной методике из костного мозга здоровых доноров (n=44) после подписания ими информированного согласия. Клетки культивировали в стандартных контрольных условиях в среде aMEM с 10% ЭТС или в аналогичных условиях с добавлением одного из факторов: ФНО, ИЛ-1β и ИФН-γ. ММСК также ко-культивировали в течение 4 дней с лимфоцитами от стороннего донора. Из ММСК выделяли ДНК и РНК. Статус метилирования CpG в промоторе IL1B исследовали при помощи бисульфитной конверсии ДНК с последующей традиционной ПЦР и секвенированием суммарного ПЦР-продукта по Сэнгеру. Экспрессию IL1B измеряли методом RT-qPCR.

Результаты и обсуждение. Исследование показало, что культивирование ММСК (n=6) в присутствии ФНО приводит к повышению среднего уровня деметилирования CpG4 и к повышению экспрессии IL1B более чем в 100 раз. Отмена ФНО не приводит к уменьшению уровня деметилирования CpG4, но сопровождается частичным снижением экспрессии IL1B. Исследование метилирования CpG4 в контрольных образцах и изменения экспрессии IL1B в ММСК (n=38) в ответ на различные стимулы показало, что увеличение экспрессии IL1B в ММСК происходит в ответ на ФНО и при ко-культивировании с лимфоцитами,

но не в ответ на ИЛ-1β или ИФН-γ. Образцы ММСК были разделены на две группы: с базовым уровнем деметилирования CpG4 <0,8 (Г1) и >0,9 (Г2). Показано, что базовый уровень экспрессии IL1B в Г2 в 5,3 раза больше, чем в Г1. Экспрессия IL1B в Г2 при любых экспериментальных условиях в 1,2–7,4 раза (медиана 2,6) больше, чем в Г1. Достоверные различия между группами сохраняются при стимуляции ФНО и ИЛ-1β, но стираются при ко-культивировании с лимфоцитами и при стимуляции ИФН-γ. При этом степень активации IL1B в Г1 достоверно выше при ко-культивировании с активированными лимфоцитами.

Заключение. Активация экспрессии IL1B в ММСК под действием ФНО и лимфоцитов происходит различным образом. Деметилирование CpG4 промотора IL1B связано с увеличением экспрессии в ММСК человека. В ответ на ФНО происходит деметилирование CpG4 и повышение экспрессии IL1B, а отмена ФНО сопровождается частичным сохранением повышенной экспрессии IL1B при сохранении деметилированного статуса CpG4. Учитывая митотическое наследование профиля метилирования ДНК и физиологическую роль ФНО и ИЛ-1β, можно предположить, что наблюдаемое различие в эпигенетическом маркере является долгосрочным отпечатком воспалительных процессов, перенесённых человеком ранее, а также маркером физиологических отличий стромы костного мозга человека.

Работа поддержана грантом РФФИ № 19-29-04023.

Карпова О. В.

СЛУЖБА КРОВИ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА В УСЛОВИЯХ COVID-19

ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», г. Москва

Введение. В новых условиях пандемии коронавируса-2019 ОПК вынуждено было пересмотреть привычный алгоритм работы. Изменения коснулись производственного и клинического блока. Оперативно были разработаны и внедрены меры внутри коммуникационного блока работы с донорами, направленные на поддержание донорского потока для обеспечения неснижаемого запаса компонентов крови (КК). В производстве КК акцент сместился на заготовку максимально безопасных и универсальных КК: 100% заготовка аферезных концентратов тромбоцитов в добавочном растворе и инактивированных, а также инактивация плазмы, не прошедшей карантин для быстрой выдачи в клинику. В клиническом блоке была поставлена модель клинической трансфузиологии с учетом особенностей лечения и протоколов ведения пациентов с COVID-19. Правильная постановка клинической трансфузиологии позволила оказывать качественную, своевременную, безопасную гемотрансфузионную терапию.

Цель работы. Анализ эффективности новых мер по привлечению безвозмездных доноров КК, оценка изменений и выявление закономерностей производственно-клинической деятельности ОПК в период пандемии.

Материалы и методы. В работе использованы материалы ОПК ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». Работа проведена на основе аналитического метода. Отмечается увеличение производства цельной крови с 10 665 л в 2019 г. до 13 785 л в 2020 г., и за 11 месяцев 2021 г. объем заготовки цельной крови составил 15 611 л. За период с 2019 по 2020 г. в ОПК отмечается рост количества доноров и количества донаций на 30 и 55% соответственно. В 2021 г. рост (по сравнению с 2020 г.) по эти двум показателям рост составил 40 и 23%. Осуществлен переход на 100% заготовку аферезных тромбоцитов в добавочном растворе с последующей инактивацией патогенов. Заготовка антительной плазмы в 2020 г. составила 998 л (1695 донаций, 2909 доз), а за 2021 г. — 2129 л (3602 донации, 5728 доз). Разделение донорских потоков позволило проводить заготовку КК одновременно с заготовкой антительной плазмы.

Результаты и обсуждение. Задача ОПК — своевременное и в полном объеме обеспечение клиники КК. За 2020–2021 гг. поток безвозмездных доноров увеличился, в отличие от опыта других отделений переливания крови. Были расширены каналы коммуникации с донорами: активное ведение социальных сетей, СМС- и e-mail-рассылки, таргетированная реклама, персонализированный подход, регулярное взаимодействие со СМИ, информирование доноров о мерах безопасности в условиях коронавирусных ограничений. Накоплен опыт по организации работы с разными донорскими потоками. Грамотная тактика работы с донорами антительной плазмы позволила расширить донорский пул «мирных» КК. В период работы в условиях пандемии отмечается рост производства КК, что привело к 100% самообеспечению ими клиники. Процесс организации производства КК был отлажен с учетом необходимости увеличения количества процедур вторичной переработки крови, в т.ч. процедур патоген-инактивации.

Заключение. В условиях COVID-19 ОПК полностью обеспечивает потребность клиники в КК, а также безопасность доноров и персонала. Для этого внедрены новые методы рекрутирования доноров и сохранения донорского потенциала. Накоплен опыт по разведению донорских потоков с целью получения одновременно «мирных» КК и антительной плазмы.

Катаева Е. В., Клинушкина Е. Ф., Чуксина Ю. Ю., Савин А. О., Митина Т. А.

ТЕРАПИЯ ИНГИБИТОРОМ БРУТОНТИРОЗИНКИНАЗЫ – ИБРУТИНИБОМ РЕЦИДИВНЫХ/РЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

Введение. Появление таргетного препарата Ибрутиниб (И.) открыло новую эру в лечении рецидивных и резистентных форм (р/р) хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), особенно у пациентов с неблагоприятным генетическим прогнозом.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность терапии р/р пациентов ХЛЛ И.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 86 пациентов ХЛЛ с р/р формами. Медиана (Me) возраста составила 61 год (29–76). Из них было 34 женщины, 52 мужчины. Стадирование проводилось по системе Rai: 53 (61,6%) пациента наблюдались со II, 2 (0,2%) с III и 29 (33,7%) с IV стадией. У 2 (0,2%) пациентов наблюдалась трансформация ХЛЛ в синдром Рихтера. У 33 (38,4%) отмечены большие опухолевые конгломераты более 5 см. 14 пациентов (16,3%) наблюдались с ранним рецидивом, развившимся через 6–12 мес. после окончания лечения. У 72 (83,7%) сформирована резистентность к проводимой ранее терапии. Me линий предшествующего лечения составила 3 (1–5). Проводили цитогенетические исследования: 53 (61,6%) определяли del17p13/TP53 методом FISH, при этом у 29 (33,7%) выявлена del17p или моносомия 17. Мутационный статус V генов IgH методом ПЦР выполнили 46 (53,5%). У 100% обследованных гены не подвергались соматической гипермутации. Коморбидность выявлена у 63 (73,3%). Вирусный гепатит В наблюдался у 10 (11,6%), все получали противовирусную терапию. Все получали И. в дозе 420 мг ежедневно внутрь, наблюдались 1 раз в 3–6 месяцев с результатами гемограммы и биохимического анализа крови, 1 раз в 6 месяцев проводилась КТ грудной клетки, брюшной полости.

Результаты и обсуждение. Me наблюдения составила 23 месяца (3–72). Через неделю приема препарата отмечалось уменьшение лимфаденопатии, гепатоспленомегалии и рост абсолютного лимфоцитоза, который продолжался 3–6 месяцев, у 4 сильно предлеченных пациентов период повышенного лейкоцитоза длился до 10

месяцев, а у 1 из них — до 14 месяцев. Полная ремиссия (ПР) достигнута у 21 (24,4%), частичная ремиссия (ЧР) у 65 (75,6%). Пациенты были разделены на 2 подгруппы: с del17p (n=29) и без del17p (n=24). В группе с del17p у 7 (24,1%) наблюдалась ПР, у 22 (75,9%) ЧР. В группе без del17p у 6 пациентов (25,0%) была ПР, а у 18 (75,0%) — ЧР. Различия достоверны (p<0,05). Среди нежелательных явлений следует отметить пневмонию у 21 пациента (24,4%), фибрилляцию предсердий у 5 (0,06%). Герпетическая инфекция наблюдалась у 4 (4,8%), острый пиелонефрит у 2 (2,4%), синдром Гийена–Барре у 1 (1,2%), синдром Фишера–Эванса у 1 (1,2%), геморрагический синдром у 4 (4,8%), который разрешился самостоятельно. У одной пациентки (1,2%) отмечена тяжелая диарея. У 1 (1,2%) пациента с поликистозом почек, развилась хроническая почечная недостаточность, потребовавшая проведения системного гемодиализа на фоне приема И. При 23 мес. наблюдения живы 69 (80,2%). Из-за прогрессии заболевания 5 перешли на Венетоклакс, 1 — на Акалабрутиниб. От новой коронавирусной инфекции погибли 8 (9,3%).

Заключение. Все р/р пациенты ответили на лечение И. ПР — у 21 пациента (24,4%), ЧР — у 65 (75,6%). Прием И. увеличил общую выживаемость и выживаемость без прогрессии у тяжело предлеченных пациентов с неблагоприятным генетическим статусом.

Кашлакова А. И., Юрьев И. С., Тихомиров Д. С., Фидарова З. Т., Троицкая В. В., Туполева Т. А., Клясова Г. А., Паровичникова Е. Н.

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ВИРУСА ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 6-го ТИПА У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ И ДЕПРЕССИЯМИ КРОВЕТВОРЕНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Известно, что репликация вируса герпеса 6-го типа (ВГЧ-6) у больных острыми лейкозами (ОЛ) и апластической анемией (АА) может приводить к развитию тяжёлых инфекционных осложнений после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Однако, учитывая высокую частоту инфекции, вызванной ВГЧ-6, у больных ОЛ и АА на более ранних этапах терапии, необходимо отслеживание репликации ВГЧ-6 в процессе лечения.

Цель работы. Оценка частоты выявления ВГЧ-6 у больных ОЛ и АА на разных этапах терапии до ТГСК.

Материалы и методы. В исследование включено 74 больных с заболеваниями системы крови, проходившими лечение в отделении химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с апреля 2020 г. по ноябрь 2021 г. Медиана возраста — 31 (18–68) год, м:ж=40:34. Больные острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) в исследуемой группе составили 39,3% (n=19), острым промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ) — 12,2% (n=9), острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) — 25,7% (n=19), АА — 22,9% (n=17). Для детекции ДНК ВГЧ-6 в биологических материалах больных применяли метод полимеразной цепной реакции. Мониторирование репликации ВГЧ-6 у больных ОЛ выполняли в 4 точках: 1 — при поступлении в стационар, 2 — после 1-го курса индукции ремиссии, 3 — во время курсов консолидации ремиссии, 4 — перед ТГСК. У больных АА использовали 1-ю, 2-ю и 4-ю точки. В 1-й точке материал исследовали у 51,4% больных (n=38), во 2-й точке — у 75,7% (n=56), в 3-й — у 76,8% (n=43), в 4-й — у 89,7% (n=26).

Результаты и обсуждение. ВГЧ-6 был выявлен у больных в каждой нозологической группе на разных этапах терапии. Распределение ВГЧ-6 позитивных и негативных больных по нозологиям представлено в таблице. При отслеживании ВГЧ-6 в динамике обращало внимание увеличение доли обследованных больных с каждым последующим этапом терапии: 51,4% — в 1-й точке, 75,7% — во 2-й, 76,8% — в 3-й, 86,7% — в 4-й. Минимальный процент больных с ВГЧ-6 при этом определяли при поступлении в стационар (26,3%) с последующим ростом до 50% в ходе индукционных курсов химиотерапии/иммуносупрессии и дальнейшим снижением до 46,4% в ходе курсов консолидации, а затем — до 30,8% перед ТГСК.

Заключение. ВГЧ-6 может быть выявлен у больных ОЛ и АА на любом этапе лечения. Учитывая высокую вероятность развития у этих больных тяжёлых инфекционных осложнений, ассоциированных с ВГЧ-6, необходим тщательный мониторинг ВГЧ-6 на всех этапах терапии.

Таблица. Распределение ВГЧ-6 позитивных и ВГЧ-6 негативных больных по нозологическим группам

Количество обследованных больных в каждой группе	ВГЧ-6 статус	Нозология			
1 — при поступлении в стационар (n=38)		ОМЛ (n=16)	ОПЛ (n=3)	ОЛЛ (n=7)	АА (n=12)
	HHV6+	12,5% (n=2)	66,7% (n=2)	14,3% (n=1)	41,7% (n=5)
	HHV6-	87,5% (n=14)	33,3% (n=1)	85,7% (n=6)	58,3% (n=7)
2 — после первого курса индукции ремиссии (n=56)		ОМЛ (n=25)	ОПЛ (n=6)	ОЛЛ (n=15)	АА (n=10)
	HHV6+	44% (n=11)	50% (n=3)	66,7% (n=10)	40% (n=4)
	HHV6-	56% (n=14)	50% (n=3)	33,3% (n=5)	60% (n=6)
3 — в ходе курсов консолидации ремиссии (n=43)		ОМЛ (n=28)	ОПЛ (n=3)	ОЛЛ (n=12)	-
	HHV6+	67,9% (n=19)	66,7% (n=2)	41,7% (n=5)	
	HHV6-	32,1% (n=9)	33,3% (n=1)	58,3% (n=7)	
4 — перед ТГСК (n=26)		ОМЛ (n=16)	ОПЛ (n=1)	ОЛЛ (n=8)	АА (n=1)
	HHV6+	31,3% (n=5)	100% (n=1)	12,5% (n=1)	100% (n=1)
	HHV6-	68,7% (n=11)	0	87,5% (n=7)	0

Ким А. Ю., Зоренко В. Ю., Полянская Т. Ю., Карпов Е. Е., Садыкова Н. В., Петровский Д. Ю., Сампиев М. С., Королева А. А., Голобоков А. В., Ткачук А. И., Мишин Г. В.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НЕТИПИЧНОГО ТЕЧЕНИЯ СИНОВИТА У БОЛЬНОГО ГЕМОФИЛИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Гемофилия является наследственным нарушением свертываемости крови, вызванным дефицитом фактора свертывания крови VIII или IX, сцепленным с Х-хромосомой. Наиболее тяжелым осложнением гемофилии является псевдоопухоль, которая формируется вследствие неправильного лечения кровоизлияний в мягкие ткани, обычно в мышцы, расположенные рядом с костью. Клинические проявления гемофилической псевдоопухоли схожи с новообразованиями, что обуславливает необходимость в их дифференциальной диагностике.

Цель работы. Продемонстрировать случай нетипичного течения синовита у больного гемофилией.

Материалы и методы. Пациент 24 года, с тяжелой формой гемофилии В. За 3 месяца до обращения, после травмы в быту, появились ноющие боли в области правого локтевого сустава (ПЛС). Постепенно развилось ограничение подвижности, увеличение сустава в объеме, мышечная слабость в предплечье и кисти, трудности в самообслуживании. Гемостатическая терапия препаратом FIX без эффекта. По месту жительства было выполнено дренирование гематомы, которое не принесло облегчения пациенту. По результатам КТ-исследования отмечается увеличение количества жидкости в полости сустава, утолщение синовиальный оболочки (СО), «+» ткань вокруг синовиальной сумки.

Результаты и обсуждение. Пациенту выполнено оперативное вмешательство: ревизия ПЛС. Жидкости в полости сустава нет, отмечается утолщение СО, разрастание мягких тканей, заполняющих полость сустава. Ткань белесоватого цвета, не эластичная,

более характерная для новообразований, которая была полностью иссечена. По данным гистологии элементы злокачественного опухолевого роста не выявлены, морфологическая картина характерна для виллезно-нодулярного теносиновита. В послеоперационном периоде проводилась гемостатическая терапия препаратом FIX, ЛФК, миостимуляция. В результате отмечалось постепенное усиление мышечной силы предплечья и кисти, увеличение амплитуды движений локтевого сустава до 90 градусов, пациент самостоятельно себя обслуживает. Послеоперационная рана зажила первичным натяжением.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует атипичное течение теносиновита, что дало основание заподозрить наличие новообразования. Таким образом, при дифференциальной диагностике псевдоопухолей и новообразований у больных гемофилией необходимо проводить гистологическое исследование операционного материала для постановки окончательного диагноза.

Кирьянова Г. Ю., Чечеткин А. В., Гришина Г. В., Красильщикова И. В., Касьянов А. Д.

НОВЫЕ ДОБАВОЧНЫЕ РАСТВОРЫ ДЛЯ ХРАНЕНИЯ ДЕКРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ЭРИТРОЦИТСОДЕРЖАЩИХ КОМПОНЕНТОВ КРОВИ

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»

Введение. Криоконсервирование является оптимальным способом долгосрочного хранения эритроцитов для создания резерва эритроцитных компонентов крови и для их текущего клинического использования, особенно в периоды снижения донорской активности населения. Применительно к отдельным регионам России даже тщательно организованная логистика не позволяет осуществлять клиническое использование декриоконсервированных эритроцитов в течение 24 часов после размораживания из-за значительной удаленности медицинских организаций от центров крови, сложности и длительности процессов декриоконсервирования, а также переносов сроков трансфузии.

Цель работы. Разработка и изучение безопасности и эффективности новых добавочных растворов для хранения размороженной и отмытой эритроцитной взвеси.

Материалы и методы. Материалом для исследования служили образцы эритроцитных взвесей, размороженных, отмытых (ЭВРО), криоконсервированных (до –80 °С) и хранившихся в течение 1–2 недель в различных экспериментальных добавочных растворах (n=237); образцы эритроцитной массы, заготовленной для криоконсервирования (n=28), экспериментальные растворы. Были разработаны составы 10 растворов, основными ингредиентами которых являлись глюкоза, аденин, фосфаты, сахароза или маннит, а также натриевая соль субстрата цикла Кребса — фумарат натрия. С помощью лабораторных методов исследования оценивали морфологические, биохимические, гематологические показатели ЭВРО.

Результаты и обсуждение. Установлено, что хранение ЭВРО в течение 1 недели приводило к нарастанию процента гемолиза во всех образцах, однако в меньшей степени в растворах, содержащих субстрат цикла Кребса (до 0,33 ± 0,050 против 0,65 ± 0,076 в растворе SAG-M). Содержание осмотически неустойчивых эритроцитов составляло до 2,0 ± 0,49% в экспериментальных растворах и 4,0 ± 0,49% — в SAG-M. Имело место более интенсивное закисление ЭВРО в растворе SAG-M (с 6,94 до 6,77). В экспериментальных растворах снижение pH через 1 неделю было умеренным. Содержание АТФ в эритроцитах после размораживания, отмывания и соединения с растворами варьировало от 87,8 до 95,7% от исходных значений. Была проведена оценка первичных биологических свойств добавочных растворов для хранения ЭВРО, токсичности не выявлено.

Заключение. Разработанные новые добавочные растворы позволяют хранить размороженную и отмытую эритроцитную взвесь в течение не менее 7 суток с сохранением морфофункциональных свойств эритроцитов при условии использования «закрытой» системы криоконсервирования-декриоконсервирования.

Киселева Е. А., Чечеткин А. В., Касьянов А. Д., Макеев А. Б.

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЧЕТАННЫХ ДОНАЦИЙ ТРОМБОЦИТОВ И ЭРИТРОЦИТОВ ЗА ОДНУ ПРОЦЕДУРУ АФЕРЕЗА У ДОНОРОВ

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федрального медико-биологического агентства»

Введение. Потребность в трансфузиях концентрата тромбоцитов (КТ) возрастает на протяжении последних лет, а требования к его безопасности и качеству повышаются. Имеющиеся аферезные технологии дают возможность получать во время одной процедуры два и более компонента крови от одного донора (многокомпонентное донорство), однако они не нашли широкого внедрения в практику, в том числе и в связи с недостаточной доказательной базой безопасности для здоровья доноров.

Цель работы. Исследование организационных особенностей и оценка безопасности и эффективности донаций концентрата тромбоцитов и эритроцитов за одну процедуру автоматического афереза у доноров.

Материалы и методы. Объектами исследования являлись 30 доноров клеток крови, 98 донаций тромбоцитов и эритроцитов методом аппаратного афереза и 62 образца КТ и эритроцитной взвеси (ЭВ). Для получения КТ и ЭВ от одного донора использовали сепараторы клеток крови Trima Accel (Terumo BCT, США) и Haemonetics MCS+ (Haemonetics Corporation, США), имеющие автоматизированные протоколы сбора тромбоцитов и эритроцитов. Обследование доноров проводили до, сразу после процедуры афереза, через 30 и 60 дней после донации. Контроль состояния здоровья доноров осуществляли с использованием современных инструментальных и лабораторных методов исследования.

Результаты и обсуждение. Установлено, что выполнение донаций КТ в сочетании с донациями ЭВ за одну процедуру в медицинских организациях имело организационные особенности, включающие дополнительные требования к отбору доноров, выбор интервала между донациями, контроль состояния здоровья доноров после донаций (при необходимости — дополнительные лабораторные исследования показателей системы гемостаза и обмена железа). Однократные и повторные донации КТ (до 300 млрд клеток) и ЭВ (до 250 мл) вызывали у доноров изменения значений гематологических, биохимических, иммунологических и гемостазиологических показателей крови в пределах безопасного диапазона. В частности, после проведения тромбоцитоэритроцитафереза происходило достоверное снижение уровня сывороточного железа, общей железосвязывающей способности крови. Выявленные изменения на зависели от возраста донора и числа предшествующих донаций. Восстановление значений исследуемых показателей до исходных величин происходило в пределах 60 дней после донации. Значения показателей качества и безопасности КТ и ЭВ, полученных с помощью сочетанного афереза у повторных доноров, соответствовали требованиям национальных и международных документов.

Заключение. Разработанный комплекс организационных, методических и медицинских мероприятий позволяет получать в медицинских организациях КТ в сочетании с ЭВ за одну процедуру афереза от повторных доноров. Получаемые во время донации за одну процедуру афереза компоненты крови являются безопасными и качественными, пригодными для клинического использования.

Киценко А. Е., Лучкин А. В., Абрамова А. В., Фидарова З. Т., Двирнык В. Н., Яцык Г. А., Михайлова Е. А.

РОЛЬ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКЕ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ У БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. При апластической анемии (АА) в результате различных патогенетических механизмов возможно развитие перегрузки железом печени, миокарда, поджелудочной железы и других органов, что может привести к осложнениям, ухудшающим течение заболевания и эффективность лечения.

Цель работы. Оценить степень перегрузки железом печени и миокарда у больных апластической анемией с гемотрансфузионным анамнезом с помощью МРТ в режиме T2* в сравнении с биохимическими показателями обмена железа.

Материалы и методы. 26 больным АА до начала и в процессе (+3 и +6 месяцев) иммуносупрессивной терапии (ИСТ) было выполнено МРТ печени в режиме T2* и 22 больным — миокарда. Результаты МРТ были сопоставлены с данными трансфузионного анамнеза (трансфузии донорских эритроцитов) и лабораторными показателями обмена железа.

Результаты и обсуждение. До начала ИСТ при проведении МРТ в режиме T2* у 19 из 26 (73%) больных АА была обнаружена перегрузка паренхимы печени железом различной степени: преобладали легкая и средняя степени. У 7 из 26 (27%) больных перегрузка железом печени не была выявлена. Из 22 больных ни у одного не было обнаружено перегрузки железом миокарда по данным МРТ. Отмечена зависимость развития перегрузки железом печени по данным МРТ от объёма гемотрансфузионной терапии. У больных без трансфузий эритроцитной взвеси до начала ИСТ по данным МРТ перегрузки печени железом не выявлено. У больных, получивших менее 10 трансфузий донорских эритроцитов, преобладала легкая степень перегрузки железом печени или перегрузки железом не было. При объёме гемотрансфузионной терапии более 10 трансфузий эритроцитной взвеси отмечались признаки перегрузки железом печени различной степени от легкой до тяжелой. У 25 больных из 26 (96%) число трансфузий эритроцитной взвеси коррелировало со степенью перегрузки железом печени по данным биохимического анализа крови и по данным МРТ. Степень перегрузки печени железом по результатам МРТ в режиме T2* изучалась в зависимости от концентрации сывороточного ферритина: при концентрации ферритина менее 1000 нг/мл перегрузка железом печени отсутствовала или преобладала легкая степень, при концентрации ферритина более 1000 нг/мл превалировали средняя и тяжелая степени перегрузки. У одной больной повышение концентрации ферритина до 1570 нг/мл свидетельствовало об инфекционном процессе и по данным МРТ в режиме T2* перегрузки железом печени не было выявлено. При повторных МРТ печени в режиме T2* (+3 и +6 месяцев) положительная динамика была получена у больных, достигших клинико-гематологического улучшения без гемотрансфузионной зависимости.

Заключение. МРТ в режиме T2* является наиболее точным, неинвазивным методом диагностики, позволяющий определить степень перегрузки железом печени у больных апластической анемией в сравнении с лабораторными данными обмена железом на различных этапах течения болезни и лечения.

Киценко Е. А.[1], Меликян А. Л.[2], Шмаков Р. Г.[3], Манукьян Г. В.[1], Гилязитдинова Е. А.[2], Соколова М. А.[2], Колосова Л. Ю.[2], Виноградова М. А.[3], Полушкина Е. С.[3], Щукина А. А.[1]

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

[1]ФБГНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», [2]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [3]ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии»

Введение. Беременность у женщин с хроническими миелопролиферативными заболеваниями (ХМПЗ) и внепеченочной портальной гипертензий (ВПГ) является сложной клинической проблемой в связи с угрозой прогрессирования основного заболевания, возможностью развития кровотечений из варикозных вен (ВВ) пищевода, желудка и рецидивирующих тромбозов различной локализации.

Цель работы. Разработка диагностической и лечебной тактики ведения беременных с хроническими миелопролиферативными заболеваниями и внепеченочной портальной гипертензией.

Материалы и методы. С 2014 по 2021 г. нами наблюдались 21 беременная с ХМПЗ и ВПГ. У пяти женщин были эпизоды кровотечений во время беременности: в I триместре — у троих, во II триместре — у двоих и одно кровотечение после кесарева сечения по поводу антенатальной гибели плода. У семи женщин в анамнезе были неоднократные выкидыши. В 4 случаях диагноз ХМПЗ был установлен во время беременности.

Результаты и обсуждение. Из 21 беременной женщины успешные роды произошли у 19 (90%). У одной пациентки на 24 недели беременности произошла антенатальная гибель плода, выполнено кесарево сечение. В одном случае на 11-й неделе беременности в связи с выраженными ВВ пищевода и желудка, высокой угрозой кровотечения, невозможностью малоинвазивного вмешательства, был выполнен аборт по медицинским показаниям с последующим прошиванием варикозных вен желудка. Основным методом родоразрешения являлось кесарево сечение, выполненное в 14 случаях (74%), в 5 случаях (26%) — родоразрешение произведено через естественные родовые пути. Кровотечения из ВВ на фоне беременности развились в 5 случаях (24%). Двум пациенткам было выполнено эндоскопическое лигирование ВВ пищевода и кардии во II триместре беременности, в 3 случаях кровотечения были остановлены консервативно, рецидивов кровотечений не отмечено. Пациентке, у которой эпизод кровотечения возник на 3-и сутки после выполнения аборта на 24-й неделе в связи с антенатальной гибелью плода, выполнено эндоклипирование. Учитывая протромботическое состояние при ХМПЗ, усиливающиеся на фоне беременности, данной категории пациентов в обязательном порядке проводилась антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами. При отсутствии антикоагулянтной терапии возможно увеличение выраженности ВВ, возникновение тромбозов в портальной системе и, как следствие, повышение портального давления с последующим развитием кровотечения из ВВ.

Заключение. Беременность у женщин с ХМПЗ и ВПГ требует квалифицированного ведения для предотвращения потенциально опасных осложнений, таких как пищеводно-желудочное кровотечение. Необходим мультидисциплинарный подход с участием гематологов, акушеров и портальных хирургов.

Клименко Е. С., Данишян К. И., Соболева О. А., Сабиров К. Р., Грибанова Е. О., Канаева М. Л., Галстян Г. М., Костина И. Э., Мальчикова А. О., Клясова Г. А.

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ИНТЕСТИНАЛЬНОГО МУКОРМИКОЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Инфекции, вызванные грибами, представляют значимую проблему у онкогематологических больных. Мукормикоз является третьим по частоте встречаемости среди инвазивных микозов, уступая инвазивному аспергиллезу и инвазивному кандидозу. Летальность при мукормикозе высокая, составляет от 50% и более.

Цель работы. Представить случай успешной сочетанной терапии, включающей хирургическое лечение и применение антимикотиков, интестинальной формы мукормикоза у больной с острым миелоидным лейкозом в период миелотоксического агранулоцитоза.

Материалы и методы. Пациентка 22 лет с острым миелоидным лейкозом была госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ гематологии» в связи с развитием позднего рецидива заболевания после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Проведение химиотерапии осложнилось миелотоксическим агранулоцитозом, фебрильной лихорадкой, тифлитом, параколическим инфильтратом размером 62×44 мм с вовлечением стенок толстой кишки. По данным КТ органов брюшной полости было выявлено полостное образование в илеоцекальной области, в то время как при УЗИ инфильтрат не был определен. При КТ грудной клетки был обнаружен очаг в нижней доле левого легкого. При исследовании бронхоальвеолярной жидкости не было получено данных за инвазивных микоз. В связи с наличием инфильтрата илеоцекального угла, увеличивающегося в размерах, выполнено оперативное вмешательство. Инфильтрат был представлен конгломератом, состоящим из петель дистального отдела подвздошной кишки и слепой кишки. Выявлен трансмуральный некроз слепой кишки, червеобразного отростка, дистального отдела подвздошной кишки, париетальной брюшины и забрюшинной клетчатки. Была выполнена правосторонняя гемиколэктомия с резекцией 70 см измененного дистального отдела подвздошной кишки, иссечены некротизированная париетальная брюшина подвздошной ямки и участки измененной фасции правой поясничной мышцы. В день операции при флуоресцентной микроскопии (окраска калькофлюором белым) биоптата кишки был обнаружен несептированный мицелий, дано заключение о наличии мукормикоза. Больной была назначена сочетанная противогрибковая терапия, включающая липидный комплекс амфотерицина В (доза 5 мг/кг в сутки, внутривенно) и каспофунгин. Впоследствии был получен рост грибов *Rhizopus oryzae*, принадлежащих к порядку *Mucorales*.

Результаты и обсуждение. В представленном клиническом наблюдении длительная иммуносупрессия, резистентное течение основного заболевания, длительный агранулоцитоз способствовали развитию редкого осложнения — интестинальной формы мукормикоза. Отмечено расхождение результатов среди использованных инструментальных методов исследования. Колоноскопия не выполнялась в связи с высоким риском перфорации толстой кишки. Применяемая противомикробная терапия была неэффективной. Удаление очага поражения позволило достичь нормализации температуры тела и ликвидации пареза кишечника. Пациентка была выписана из стационара на 14-е сутки после оперативного вмешательства.

Заключение. У иммунокомпрометированных пациентов наличие инфильтрата илеоцекального угла может быть обусловлено грибами. Единственным методом лечения в таком случае является радикальная хирургическая санация очага инфекции в сочетании с противогрибковыми препаратами.

Коваленко А. В., Данишян К. И., Соболева О. А., Прасолов Н. В.

ВЫПОЛНЕНИЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ПИЕЛОЛИТОТОМИИ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ГЕМОСТАЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Удаление крупных конкрементов из чашечно-лоханочной системы у пациентов с нарушениями свертывания крови представляет определенные сложности. Выполнение дистанционной ударно-волновой литотрипсии, контактной уретеролитотрипсии и перкутанной контактной нефролитотрипсии сопряжено с высоким риском геморрагических осложнений. Альтернативой является применение лапароскопической пиелолитотомии, при которой не происходит повреждения паренхимы почки и возможен визуальный контроль эффективности гемостаза.

Цель работы. Показать возможность безопасного выполнения лапароскопической пиелолитотомии у пациентов с нарушениями гемостаза.

Материалы и методы. В хирургическом отделении центра с 2014 по 2021 г. выполнено 9 лапароскопических пиелолитотомий у пациентов с тяжелыми нарушениями гемостаза: гемофилия А (n=4), гемофилия В (n=1), дефицит фактора VII (n=1), гемофилия А, ингибиторная форма (n=2), тромбоцитопатия (дефицит альфа-гранул) (n=1). Для обеспечения гемостаза использовали следующие препараты: концентрат FVIII, концентрат FIX, эптаког альфа (активированный). Помимо стандартных коагулологических тестов в периоперационном периоде применяли тромбоэластографию (ТЭГ), (аппарат TEG 5000, Haemonetics, США), позволяющую оценивать эффективность проводимой гемостатической терапии. Оперативное вмешательство во всех случаях выполнено лапароскопическим доступом.

Результаты и обсуждение. Продолжительность оперативного вмешательства составила 80–120 мин (среднее — 96 мин). Кровопотеря во всех случаях была минимальной. В 4 случаях в раннем послеоперационном периоде отмечалась гематурия более 3 дней, в 1 случае — тампонада почки. Все осложнения разрешились без оперативного вмешательства на фоне адекватной гемостатической терапии. Лапароскопическая пиелолитотомия во всех случаях позволила добиться одномоментного удаления конкрементов из чашечно-лоханочной системы. До оперативного вмешательства пациенты от 3 до 10 лет находились под наблюдением в связи с рецидивирующей гематурией, хроническим пиелонефритом. В оперативном лечении по месту жительства им было отказано, так как вмешательство у данной группы пациентов требует тщательного контроля системы гемостаза, невозможно вне специализированного центра. Метод ТЭГ позволяет оценить исходное состояние гемостаза, результат введения гемостатических препаратов и определить кратность их введения.

Заключение. Нарушение гемостаза не является противопоказанием для выполнения лапароскопической пиелолитотомии. Оперативное вмешательство возможно и должно проводиться в специализированных центрах. Периоперационный мониторинг гемостаза с помощью интегральных методов (ТЭГ) позволяет минимизировать геморрагические осложнения оперативного вмешательства.

Ковынев И. Б.[1], Поспелова Т. И.[1], Веряскина Ю. А.[2], Титов С. Е.[3], Алиев Р. Ф.[1]

МИКРОРНК- ПРОФИЛИРОВАНИЕ КОСТНОГО МОЗГА БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ МИЕЛОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ НА ФОНЕ ИНФЕКЦИИ COVID-19

[1]ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, [2]ФГБНУ «ФИЦ ИЦИГ СО РАН», [3]ФГБУН «ИМКБ СО РАН», АО «Вектор-Бест»

Введение. Больные острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) представляют группу повышенного риска тяжелого течения коронавирусной инфекции (SARS COVID-19). Показано, что воздействие вируса на клетки костного мозга при ОМЛ резко меняет экспрессию ключевых генов, определяющих качественные характеристики гемопоэза, что приводит к вирус-индуцированным нарушениям эффективности кроветворения. Данные патологические сдвиги в транскриптоме миелокариоцитов отражаются на характеристиках профиля микроРНК костного мозга и могут оказывать влияние на эффективность циторедуктивной терапии и выживаемость пациентов с ОМЛ.

Цель работы. Изучение особенностей экспрессии микроРНК широкого спектра у пациентов первичным ОМЛ с выявленным COVID-19 в сравнении с пациентами с ОМЛ, интактными по данной инфекции, до начала программной ПХТ.

Материалы и методы. В качестве материала для исследования использованы препараты костного мозга (КМ) пациентов с верифицированным ОМЛ: мазки костного мозга больных с первичным ОМЛ до лечения без вирусной нагрузки SARS COVID-19 (n=50) и препараты КМ пациентов с ОМЛ, ПЦР-позитивных по SARS COVID-19 (n=8). Выделение нуклеиновых кислот из клинических образцов проводилось с использованием набора реагентов «Реал Бест экстракция 100» («АО Вектор-Бест», Россия). Проводилось исследование уровней экспрессии микроРНК-128, -150, -155, -18a, -181b, -196b, -20a, -223, -92a, -100, -124, -126, -181a, -210, -221, -26a, -29b, -451a, -9, -96 и микроРНК-99a, являющихся, по данным литературы, активными регуляторами гемопоэза. Анализ уровней экспрессии микроРНК осуществляли методом ОТ-ПЦР в реальном времени.

Результаты и обсуждение. Сравнительный анализ профиля микроРНК между образцами КМ пациентов с ОМЛ без COVID-19 и ОМЛ с COVID-19 показал, что общий профиль и уровни экспрессии значительно отличаются. Так, миРНК-128 в препаратах ОМЛ с COVID-19 понижен в 10 раз (p=0,00001), уровень экспрессии миРНК-26a понижен в 20 раз (p=0,0000001). Кроме того, уровень экспрессии миРНК-451 в КМ больных ОМЛ с COVID-19 повышен в 4 раза (p=0,0027), а let-7a — в 8 раз (p=0,00005) в сравнении с пациентами, ПЦР-негативными по данному вирусу.

Заключение. В представленной работе впервые проведен сравнительный анализ профиля экспрессии микроРНК широкого спектра в образцах КМ у нелеченых пациентов с ОМЛ с COVID-19 и без инфекции. Эти данные могут представлять интерес при изучении эпигенетических механизмов, ответственных за повреждение гемопоэза у больных ОМЛ, на фоне новой вирусной инфекции COVID-19, а также вклада вирусной нагрузки на характеристики опухолевой прогрессии ОМЛ и исходы лечения гемобластоза.

Кожемяко О. В.[1], Кривоносова Н. В.[1], Хомичук Т. В.[1], Жибурт Е. Б.[2]

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ АНТИТЕЛ К ВИРУСУ SARS-COV-2 У ДОНОРОВ В ХАБАРОВСКЕ

[1]КГБУЗ «Краевая станция переливания крови» министерства здравоохранения Хабаровского края, [2]ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова Минздрава России»

Введение. Применение плазмы от доноров-реконвалесцентов COVID-19 с высоким титром IG G к вирусу SARS-CoV-2 при тяжелых формах инфекции и проявлениях ОРДС основано на принципе пассивной иммунизации реципиента и рекомендовано ВОЗ в качестве этиотропного лечения COVID-19. Эта концепция лечения ставит задачу перед службой крови по заготовке и созданию запасов антиковидной плазмы с высоким содержанием антител.

Цель работы. Оценка доли лиц с наличием Ig G к вирусу SARS-CoV-2 среди доноров, которые не значились в регистре переболевших COVID-19.

Материалы и методы. ИФА, обобщение данных и математическая статистика.

Результаты и обсуждение. В лаборатории КСПК г. Хабаровска 25–29.01.2021 методом ИФА с использованием реактивов «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ», было проведено исследование образцов крови 542 доноров, не включенных в региональный регистр переболевших COVID-19, на наличие антител к вирусу SARS-CoV-2. Результаты исследования оценивали с использованием КП. Антитела обнаружили у 280 доноров в возрасте от 18 до 58 лет. Для оценки результатов исследования применяли дескриптивную статистику и корреляционный анализ при уровне значимости p<0,05. Группы доноров с наличием и вероятным отсутствием антител не отличались по гендерному составу, возрасту и фенотипу эритроцитов (табл. 1). В мире идет накопление данных о пригодности иммунохимических методов для отбора доноров антиковидной плазмы. В США на 4 февраля 2021 г. рекомендовано 9 наборов реагентов (табл. 2). Ранее НИИ средств диагностики АО «Вектор-Бест» при проведении сравнительной оценки качества исследований, выполняемых с использованием наборов реагентов «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ», Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgG), EUROIMMUN, Германия, Architect SARS-CoV-2 IgG, Abbott, США и др. в результате исследования верификационной панели Anti-SARS-CoV-2 (NIBSC, Великобритания) было показано,

Таблица 1. Характеристика доноров с антиковидными антителами (n=280) и без них (n=262)

Характеристика обследованных	Антитела присутствуют (n=280)	Антитела отсутствуют (n=262)
Женщины, n (%)	118 (42,1)	115 (43,9)
Возраст, лет	26,9±1,2	31,1±1,3
Группа крови АВО, n (%)		
O	90 (32,1)	95 (36,3)
A	96 (34,3)	82 (31,3)
B	62 (22,1)	58 (22,1)
AB	32 (11,4)	27 (10,3)
RhD-отрицательные, n (%)	49 (17,5)	40 (15,3)
Kell-положительные, n (%)	3 (1,1)	1 (0,4)

Таблица 2. Наборы реагентов, разрешенные для отбора доноров высокотитражной антиковидной плазмы в США

Производитель	Исследование	Квалификационный результат
Abbot2	SARS-CoV-2 IgG (ARCITECT and Alinityi)	Коэффициент позитивности (сигнал — кат офф, S/C) ≥ 4,5
BeckmanCoulter	Access SARS-CoV-2 IgG	S/CO ≥ 3,3
EUROIMMUN	Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgG)	Коэффициент позитивности ≥ 3,5
GenScript	cPass SARSCoV-2 Neutralization Antibody Detection Kit	Торможение ≥ 68%
Kantaro	COVID-SeroKlir, Kantaro Semi Quantitative SARSCoV-2 IgG Antibody Kit	ШипИФА> 47 АЕ/мл
Mount Sinai	COVID-19 ELISA IgG	ШипИФАтитр ≥ 1:2880
Ortho	Vitros Anti-SARSCoV-2 IgG	S/C ≥ 9,5
Roche	Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S	≥ 132 АЕ/мл
Siemens	ADVIA Centaur SARSCoV-2 IgG (COV2G)	Индекс ≥ 4,8

Таблица 3. Результаты определения титров Ig G к SARS-CoV-2

Титр Группа крови	1:200	1:400	1:800	1:1600	1:3200	1:6400	1:12800	Итого, n (%)
O	2	2	5	12	12	2	2	37 (36,6%)
A	1	2	3	6	19	3	3	37 (36,6%)
B	-	1	2	4	6	3	2	18 (17,8%)
AB	-	-	-	2	3	4	-	9 (9%)
Итого, n (%)	3 (3%)	5 (5%)	10 (9,9%)	24 (23,8%)	40 (39,5%)	12 (11,9%)	7 (6,9%)	101 (100%)

что набор реагентов «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ» по специфичности не отличается от перечисленных тест-систем и обладает более высокой чувствительностью, оценку которой проводили с помощью индекса позитивности группы положительных образцов. В нашем исследовании доля доноров с КП выше 9,0 составила 30,8%, или 167 человек, в сравнении с остальными донорами (n=375) не выявлено отличий по гендерному составу, возрасту и фенотипу эритроцитов. Таким образом, можно предположить, что доля бессимптомных форм COVID-19 существенно превышает долю клинических форм и представляется перспективным поиск доноров антиковидной плазмы не только среди реконвалесцентов и вакцинированных лиц, но и среди здоровых доноров. Впоследствии в течение июня–октября 2021 г. после окончания сроков карантинизации было проведено титрование плазмы крови 101 донора с высоким значением КП из этой группы с использованием наборов реагентов «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ». Полученные результаты определения титров IgG к SARS-CoV-2 представлены в табл. 3.

Заключение. Таким образом, в образцах крови 92% доноров (n=101) с высоким значением КП при проведении скринингового исследования был определен высокий титр (более 1:800) IgG к SARS-CoV-2, что позволило использовать заготовленную плазму как антиковидную в лечебных целях в учреждениях г. Хабаровска и края.

Кольгаева Э. И., Дроков М. Ю., Омарова Ф. А., Попова Н. Н., Никифорова Н. М., Дмитрова А. А., Карасева Л. А., Сайдуллаева И. С., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И СТЕПЕНЬ ВЫРАЖЕННОСТИ СИНДРОМА ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АЛЛО-ТГСК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА ТРАНСПЛАНТАЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Синдром высвобождения цитокинов нередко возникает как осложнение клеточной терапии. Однако его частота при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) варьирует от исследования к исследованию, а текущие критерии оценки не всегда позволяют достоверно оценить тяжесть данного состояния и частоту у пациентов после алло-ТГСК.

Цель работы. Оценить частоту встречаемости и степень выраженности синдрома высвобождения цитокинов у пациентов после алло-ТГСК в зависимости от вида трансплантации.

Материалы и методы. В исследование были включены 30 пациентов, которые поступили в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России для выполнения алло-ТГСК. С острым миелоидным лейкозом — 15 пациентов, с острым лимфобластным лейкозом — 10 пациентов, 3 пациента с миелодиспластическим синдромом и 2 — с диагнозом апластическая анемия. У всех пациентов режим профилактики включал посттрансплантационный циклофосфамид (ПТ-ЦФ) на +3, +4 день алло-ТГСК, циклоспорин А в комбинации с микофенолата мофетилом с +5 дня. В качестве источника трансплантата у всех пациентов были использованы стволовые клетки крови 6 млн/кг $CD34^+$ клеток. На +3 день алло-ТГСК после исключения инфекционных осложнений (по данным микробиологических исследований посевов крови/ЦВК и/или КТ ОГК) до введения ЦФ мы оценивали клинические проявления синдрома высвобождения цитокинов. Оценку проводили по двум шкалам: Lee et al. 2014 г. и критериям онкологического центра им. М.Д. Андерсона. Далее мы сравнили степень выраженности синдрома высвобождения цитокинов между двумя группами пациентов. В первую группу вошли пациенты после алло-ТГСК от гаплоидентичного донора (n=11), во вторую — от родственного совместимого (n=13), неродственного совместимого (n=5) и неродственного частично совместимого донора (n=1).

Результаты и обсуждение. Представлены в таблице. Так, у пациентов после алло-ТГСК от гаплоидентичного донора частота встречаемости синдрома высвобождения цитокинов была значимо выше, чем у пациентов при трансплантации от других видов донора.

Заключение. Синдром высвобождения цитокинов развивается у 50% при проведении трансплантации гаплоидентичных стволовых клеток крови. Однако обращает на себя внимание, что у части пациентов при трансплантации от других доноров также может быть установлен данный диагноз. Что может говорить как о низкой специфичности данных критериев, так и о возможности развития синдрома высвобождения цитокинов при трансплантации от любого донора, особенно в условиях, когда в первые несколько суток после введения стволовых клеток крови не применяется иммуносупрессивная терапия, как это происходит при использовании схем с ПТ-ЦФ.

Таблица. Сравнение частоты встречаемости и степени выраженности CRS между двумя группами пациентов

Оценки	Гапло N=8	Другие N=17	p-значение
Lee et. al,2014, n (%)			0.05
Нет симптомов	4(50)	15(88)	
Симптомы не жизнеугрожающие и требуют только симптоматического лечения: лихорадка, тошнота, усталость, головная боль, миалгая и недомогание	4(50)	2 (12)	
Симптомы, требующие умеренного вмешательства. Потребность в кислородной поддержке менее 40% или гипотензия, корректирующаяся волемической нагрузкой или низкими дозами вазопрессоров, органная токсичность 2 степени	0 (0)	0 (0)	
Симптомы, требующие агрессивного вмешательства. Потребность в кислородной поддержке более 40% или гипотензия, корректирующаяся большими дозами вазопрессоров или несколькими вазопрессорами или органная токсичность 3 степени или гепатотоксичность 4 степени.	0 (0)	0 (0)	
Жизнеугрожающие симптомы. Потребность в ИВЛ или 4 степень кислородной интоксикации	0 (0)	0 (0)	
MDACC, n (%)			0.05
Нет симптомов	4(50)	15(88)	
Лихорадка более 38 °С или органная токсичность 1 степени	4(50)	2(12)	
САД менее 90 мм рт ст, корректирующиеся волемической нагрузкой или низкими дозами вазопрессоров или потребность в кислороде (FiO_2 < 40%) при SaO_2 > 90% или органная токсичность 2 степени	0 (0)	0 (0)	
САД менее 90 мм рт. ст., корректирующиеся большими дозами вазопрессоров или несколькими вазопрессорами или потребность в кислороде (FiO_2 ≥ 40%) при SaO_2 > 90% или органная токсичность 3 степени или гепатотоксичность 4 степени	0 (0)	0 (0)	
Жизнеугрожающая гипотензия. Потребность в ИВЛ или 4 степень кислородной интоксикации	0 (0)	0 (0)	

Конова З. В., Паровичникова Е. Н., Хамаганова Е. Г., Урыбин И. Ю., Дроков М. Ю., Попова Н. Н., Масликова У. В., Омарова Ф. А., Кольгаева Э. И., Старикова О. С., Дубняк Д. С., Васильева В. А., Гальцева И. В., Кузьмина Л. А., Савченко В. Г.

ГЕНЫ КИЛЛЕРНЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ И ИХ ЛИГАНДЫ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК ОТ ГАПЛОИДЕНТИЧНОГО ДОНОРА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Натуральные киллерные клетки (НК-клетки) являются компонентом врожденного иммунитета и обладают способностью к цитотоксическому лизису и секреции цитокинов без предварительной презентации антигена. Они восстанавливаются одними из первых после трансплантации, благодаря чему могут играть решающую роль в предотвращении ранних рецидивов и инфекционных осложнений. Киллерный иммуноглобулиноподобный рецептор (KIR), который экспрессируется на НК-клетках, опосредует иммунный ответ как противоопухолевый, так и направленный против инфекционных агентов. В случае

трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток от гаплоидентичного донора (гапло-ТГСК) при наличии у донора ингибиторного KIR, к которому нет лиганда у реципиента, донорские НК-клетки могут активироваться против остаточных лейкемических клеток.

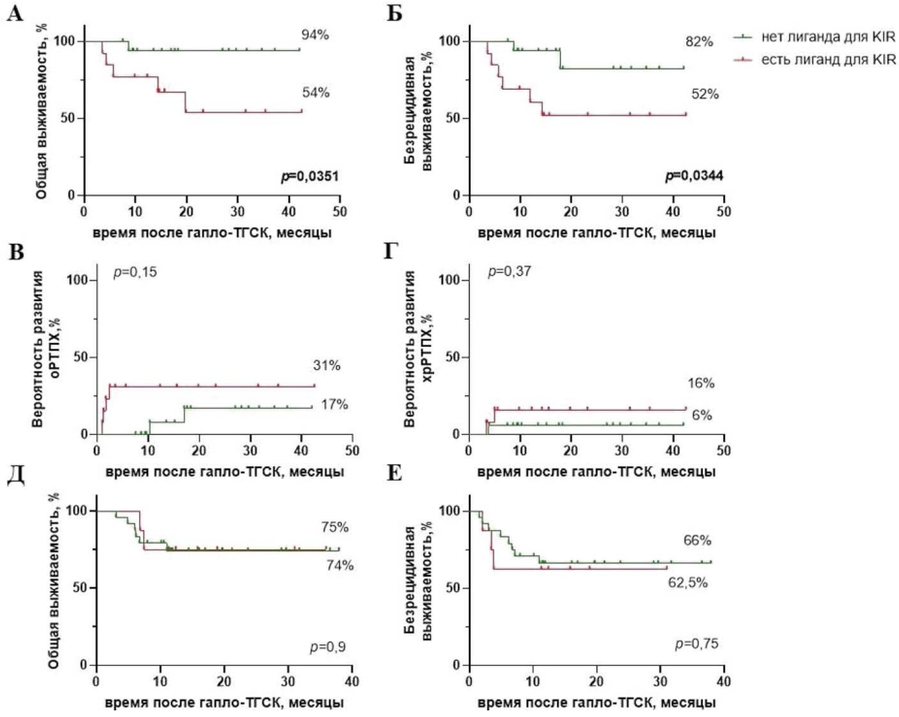
Цель работы. Определить влияние ингибиторных KIR-рецепторов и их лигандов на результаты гапло-ТГСК у пациентов с острыми лейкозами.

Материалы и методы. В анализ было включено 62 пациента (34 мужчины/28 женщин) с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ, n=30) и острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ, n=32), которым была выполнена гапло-ТГСК в НМИЦ гематологии в период с мая 2018 по февраль 2021 г. Характеристики пациентов представлены в таблице. HLA-генотипирование доноров и реципиентов проводили методом PCR-SBT. KIR-генотипирование геномной ДНК проводили наборами KIR-Type SSP Kit. Анализ долгосрочных результатов гапло-ТГСК проводили по методу Каплана–Мейера. Сравнение показателей выживаемости в группах выполняли при помощи log-rank теста. Статистически значимыми считали различия при p<0,05.

Результаты и обсуждение. В нашем исследовании у 41 (66%) пациента (17 пациентов с ОМЛ и 24 — с ОЛЛ) из 62 не было лиганда для ингибиторного KIR-донора, то есть потенциально у этих пациентов мог развиться НК-клеточный аллореактивный иммунный ответ, что при статистическом анализе достоверно улучшило ОВ (94% против 54%, p=0,0351, рис. А) и БРВ (82% против 52%, p=0,0344, рис. Б), а также существенно снизило ВРР (12% против 42%, p=0,1) у пациентов с ОМЛ. При этом улучшение БРВ и снижение ВРР не повлекло за собой увеличения вероятности развития РТПХ, ни острой («нет лиганда» — 17% против «есть лиганд» — 31%, p=0,15, рис. В), ни хронической ее формы (6% против 16%, p=0,37, рис. Г). Долгосрочные результаты гапло-ТГСК у пациентов ОЛЛ в зависимости от отсутствия/наличия лиганда для ингибирующего KIR не различались (ОВ: 74% против 75%, p=0,9, рис. Д; БРВ: 66% против 62,5%, p=0,75, рис. Е).

Заключение. НК-клеточная аллореактивность, обусловленная отсутствием лиганда для ингибиторного KIR донора, может улучшить долгосрочные результаты гапло-ТГСК пациентов с ОМЛ, но не с ОЛЛ, что может быть обусловлено неспособностью НК-клеток уничтожать остаточные лейкемические клетки при ОЛЛ из-за отсутствия на них экспрессии молекул, обеспечивающих межклеточное взаимодействие, таких как ICAM-1.

Параметры	Нет лиганда для KIR (аллореактивные НК) (n=41)	Есть лиганд для KIR (n=21)
Медиана наблюдения (интервал)	15,3 (3-42,5) месяцев	
Пол (мужчины/женщины)	23/18	11/10
Возраст (медиана, интервал)	29 (19-63)	1 (18-58)
Диагноз • ОМЛ • ОЛЛ	 17 (41%) 24 (59%)	 13 (62%) 8 (38%)
Деплеция • In vivo (ПТ-ЦФ) • In vitro (TCRαβ)	 22 (54%) 19 (46%)	 8 (38%) 13 (62%)
Режим кондиционирования, n (%) • миелоаблативный • пониженной интенсивности	 14 (34%) 27 (66%)	 9 (43%) 12 (57%)



Конова З. В., Паровичникова Е. Н., Гальцева И. В., Капранов Н. М., Давыдова Ю. О., Куликов С. М., Дроков М. Ю., Попова Н. Н., Старикова О. С., Дубняк Д. С., Васильева В. А., Масликова У. В., Омарова Ф. А., Кузьмина Л. А., Савченко В. Г.

СРАВНЕНИЕ РЕКОНСТИТУЦИИ НАТУРАЛЬНЫХ КИЛЛЕРНЫХ КЛЕТОК ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ОТ ГАПЛОИДЕНТИЧНОГО ДОНОРА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТА Т-КЛЕТОЧНОЙ ДЕПЛЕЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. После трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора (гапло-ТГСК) натуральные киллерные клетки (НК-клетки) могут играть решающую роль в предотвращении ранних рецидивов и инфекционных осложнений, так как восстанавливаются одними из первых. А при выполнении гапло-ТГСК с деплецией TCR-αβ-позитивных Т-лимфоцитов, реакция «трансплантат против лейкоза» осуществляется только за счет донорских НК клеток. Дифференцировка НК-клеток проходит от незрелых (CD56bright) к зрелым (CD56dim) и терминально дифференцированным. Для осуществления аллореактивного НК-клеточного иммунного ответа необходима дифференцировка НК-клеток до «эффекторной» субпопуляция $CD56dimCD16^{+}$, а также субпопуляций, характеризующихся экспрессией на «эффекторных» НК-клетках KIR и/или CD57.

Цель работы. Изучить темп и особенности реконституции НК-клеток после гапло-ТГСК.

Материалы и методы. В исследование было включено 29 пациентов с острыми лейкозами, которым была выполнена гапло-ТГСК в НМИЦ гематологии в период с апреля 2020 по июнь 2021 г. 15 пациентам — с использованием посттрансплантационного циклофосфамида (ПТ-ЦФ), 14– с предшествующей с TCR-αβ-деплецией. Для оценки реконституции НК-клеток всем пациентам выполнялись иммунофенотипические исследования образцов периферической крови на +14, +30, +60, +90 и +180 дни после гапло-ТГСК с помощью 12-цветного проточного цитометра. При анализе субпопуляций НК-клеток были использованы моноклональные антитела к антигенам дифференцировки человека CD3, CD8, CD158a, CD158b, CD158e, CD159a, CD57, CD16, CD56, CD14, CD45, CD62L. Для статистической обработки данных применяли программное обеспечение SAS 9.4 (Sas institute inc., Cary, NC, USA). Статистически значимыми считали различия при p <0,05.

Результаты и обсуждение. В случае выполнения гапло-ТГСК с TCR-αβ-деплецией НК-клетки, быстрее достигают

зрелого иммунофенотипа: уже к +30 дню после ТГСК медиана доли CD56dimCD16$^+$ НК-клеток при TCR-αβ-деплеции — 57% против 9% при использовании ПТ-ЦФ, p=0,0045. Достоверные различия сохраняются до +90 дня после гапло-ТГСК: 74% против 41% (p=0,0079) на +60 день, 81% против 46% (p=0,0076) на +90 день (рис.). Те же результаты были получены при анализе абсолютных значений (кл/мкл). Достоверные различия были получены только для зрелых субпопуляций НК-клеток, количество незрелых (CD56brightCD16$^-$) и промежуточных (CD56dimCD16$^+$, но сохранивших экспрессию NKG2A и/или CD62L, не экспрессирующие KIR или CD57) существенно не отличались в двух группах (табл.).

Заключение. Темп реконституции и приобретение аллореактивного фенотипа НК-клетками зависит от варианта Т-клеточной деплеции, быстрее восстановление происходит при выполнении гапло-ТГСК с TCR-αβ-деплецией. При использовании ПТ-ЦФ восстановление популяции зрелых НК-клеток происходит в более поздние сроки (от 3 до 6 месяцев) и такие пациенты могут получить преимущество от трансфузий НК-клеток донора на посттрансплантационном этапе. Такой подход может рассматриваться как достойная альтернатива трансфузиям лимфоцитов донора, но это требует дальнейших исследований.

Рисунок 1. Динамика восстановления зрелых НК-клеток (CD56dimCD16+) в зависимости от варианта деплеции Т-клеток (синяя кривая - TCRαβ-деплеция, красная кривая – ПТ-ЦФ), указан процент от всех НК-клеток.

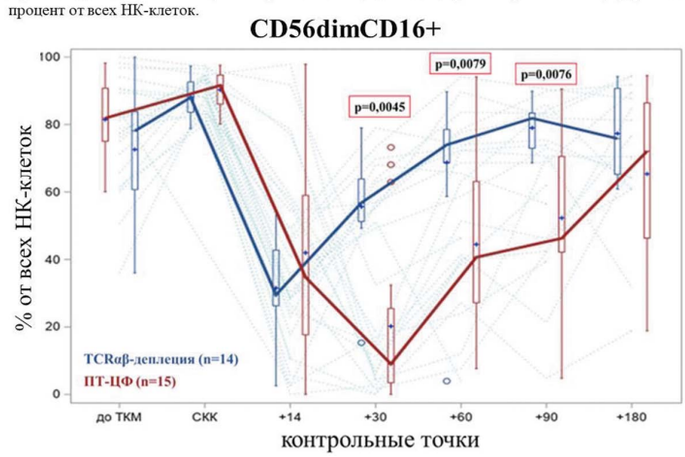


Таблица. Динамика восстановления различных субпопуляций НК-клеток в зависимости от варианта деплеции Т-клеток (в таблице указаны абсолютные значения — кл/мкл)

Популяции	Субпопуляции НК-клеток	на +30 день			на +60 день			на +90 день		
		TCRαβ	ПТ-ЦФ	p	TCRαβ	ПТ-ЦФ	p	TCRαβ	ПТ-ЦФ	p
Незрелые НК	CD56brightCD16-	0,0661	0,021	0,25	0,035	0,0310	0,34	0,02	0,0420	0,79
	CD56brightCD16-KG2A+	0,0650	0,020	0,25	0,035	0,0305	0,34	0,02	0,0410	0,79
	CD56brightCD16-KG2A+KIR-	0,0893	0,007	0,29	0,034	0,0542	0,49	0,04	0,0263	0,89
Промежуточные НК	CD56ldimCD16+NKG2A+CD62L+CD57-	0,0048	0,0007	0,051	0,033	0,0479	0,49	0,03	0,0260	1
	CD56dimCD16+NKG2A+	0,0883	0,0071	0,31	0,033	0,0527	0,46	0,28	0,0261	0,95
	CD56dimCD16+NKG2A+KIR-	0,0818	0,0061	0,49	0,031	0,0511	0,18	0,02	0,0141	0,74
Зрелые НК	CD56dimCD16+	0,1852	0,0041	0,009	0,236	0,0495	0,09	0,18	0,1102	0,053
	CD56dimCD16+NKG2A-CD62L-CD57+	0,0010	0,0000	0,016	0,019	0,0032	0,02	0,01	0,0007	0,002
	CD56dimCD16+KIR+CD57+	0,0589	0,0011	0,000	0,053	0,0053	0,01	0,09	0,0238	0,009

Королева А. А., Зоренко В. Ю., Полянская Т. Ю., Карпов Е. Е., Садыкова Н. В., Петровский Д. Ю., Сампиев М. С., Мишин Г. В., Голобоков А. В., Хаупшева А. В.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОФИЛИЧЕСКОЙ АРТРОПАТИИ У ЖЕНЩИНЫ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Гемофилия — это сцепленное с Х-хромосомой, наследственное нарушение свертываемости крови, связанное с дефицитом VIII или IX фактора крови. Преимущественно гемофилией болеют мужчины. Крайне редко симптомы гемофилии могут наблюдаться у женщин. Причиной развития гемофилии у женщин могут являться случаи, при которых обе Х-хромосомы несут повреждения гена фактора свертывания крови или случаи асимметричной инактивации Х-хромосомы. Наличие частых гемартрозов у женщин также могут приводить к развитию гемофилической артропатии, требующей оперативного вмешательства.

Цель работы. Продемонстрировать собственный опыт оперативного лечения гемофилической артропатии у женщины.

Материалы и методы. Пациентка Т., 39 лет, была госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с деформирующим артрозом коленных, голеностопных, локтевых, плечевых и тазобедренных суставов. Объем движений в левом коленном суставе в пределах 150/100°, стойкая сгибательно-разгибательная контрактура. Левый голеностопный сустав деформирован, движения в суставе ограничены в пределах 30°. При выполнении рентгенологического исследования левого коленного, левого голеностопного, а также тазобедренных суставов были выявлены признаки деформирующего артроза 3–4 ст. (по классификации Келлгрена–Лоуренса). По данным лабораторных исследований было выявлено снижение уровня фактора VIII в крови. Был выполнен молекулярно-генетический анализ на носительство гемофилии А, показавший наличие у пациентки в гене F8 распространенной мутации — инверсии интрона 22, ассоциирующейся с тяжелой формой гемофилии А, в гетерозиготной форме.

Результаты и обсуждение. На фоне заместительной гемостатической терапии рекомбинантным препаратом фактора VIII, из расчета 60 МЕ/кг веса, пациентке было выполнено оперативное вмешательство в объеме эндопротезирования левого коленного сустава, а также артролиз левого голеностопного сустава. Проводилась заместительная гемостатическая терапия рекомбинантными препаратами фактора свертывания VIII, при этом концентрация фактора VIII в крови составляла не менее 45%, фактор Виллебранда не превышал 145%. Послеоперационный период протекал без осложнений, был достигнут объем движений 180/100 градусов. Движения в левом коленном и левом голеностопном суставах безболезненные.

Заключение. Было показано, что течение и тактика терапии гемофилии у женщин не отличается от мужчин. При наличии анамнеза длительных кровотечений и выявлении дефицита VIII фактора с целью дифференциальной диагностики рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования (HUMARA-тест).

Королева Д. А., Щецова О. О., Дроков М. Ю., Габеева Н. Г., Васильева В. А., Бидерман Б. В., Обухова Т. Н., Ковригина А. М., Галстян Г. М., Судариков А. Б., Гальцева И. В., Клясова Г. А., Кузьмина Л. А., Звонков Е. Е., Паровичникова Е. Н.

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ У БОЛЬНЫХ С TP53-МУТИРОВАННЫМИ ФОРМАМИ ЛКМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Основным фактором неблагоприятного прогноза у больных ЛКМ является наличие мутаций в гене TP53, что ассоциировано с рефрактерным течением заболевания и крайне низкими показателями БПВ и ОВ (0,8 и 1,2 года). Преодолеть негативное влияние мутаций в гене TP53 на прогноз и выживаемость больных ЛКМ на сегодня невозможно при применении стандартных режимов ХТ и даже таргетной терапии. Единственным вариантом, который позволяет достичь длительной ремиссии в этой группе больных, является выполнение алло-ТГСК. В настоящее время показанием к алло-ТГСК считается развитие раннего рецидива ЛКМ, что демонстрирует неудовлетворительные результаты в данной группе больных. С 2016 года в ФГБУ «НМИЦ гематологии» было инициировано проспективное исследование «ЛКМ-2016», предполагающее использование алло-ТГСК у больных с мутациями в гене TP53 в первой линии.

Цель работы. Представить собственные результаты терапии больных ЛКМ с мутациями в гене TP53 и оценить эффективность выполнения алло-ТГСК в первой линии.

Материалы и методы. В период с 2016 по 2021 год в исследование «ЛКМ-2016» было включено 13 больных с мутациями в гене TP53 (рис. 1). Средний возраст больных — 58 (43–70) лет. М:Ж=8:5. Бластоидная морфология, КК и del 17p13 были выявлены у 10 (77%), 12 (92%) и 7 (54%) больных соответственно. Из 13 больных 3 было выполнено таргетное секвенирование, по данным которого были выявлены мутации генов: CDKN2C, NOTCH2, TP53(1); TP53, NOTCH1, CDKN2A/B, MLL2(1); TP53, WHSC1, MLL2, ATM, CHEK1(1).

Результаты и обсуждение. Алло-ТГСК была выполнена 7 больным. В качестве bridge-терапии до алло-ТГСК 5 больным применялись таргетные препараты. Перед алло-ТГСК у 3 больных был констатирован ЧО, у 4 больных удалось достичь только стабилизации. Режимы кондиционирования: Флу+Мел+Тре (1), Флу+Бу (6). В качестве источника ГСК использовались неродственные HLA-идентичные (3) и гаплоидентичные (4) доноры. Профилактика РТПХ: АТГ+ЦФ+ЦСА+ММФ+МТХ (1), АТГ+ЦСА+ММФ+МТХ (1), АТГ+ЦФ+ЦСА+ММФ (1), ЦФ+ЦСА+ММФ (4). Развитие оРТПХ было отмечено у всех больных: I степени с поражением кожи 2-й стадии (3), II степени с поражением кожи 3-й стадии (3), III степени с поражением кожи 2-й стадии + ЖКТ 3-й стадии (1). Развитие хрРТПХ с поражением кожи и слизистых оболочек умеренной степени было констатировано у 1 больной. При среднем сроке наблюдения 26 мес. у 4 больных сохраняется ПР (от 7 до 60 мес.), у 2 больных развились рецидивы заболевания и 1 пациент погиб от COVID-19. Двухлетняя БСВ и ОВ составили 40% (рис. 2).

Заключение. Одним из наиболее эффективных методов лечения больных ЛКМ с мутациями в гене TP53 является выполнение алло-ТГСК. Перспективной опцией для этой группы является использование таргетных препаратов в первой линии, в первую очередь комбинации венетоклакса и ибрутиниба, в качестве bridge-терапии перед алло-ТГСК. Рационально также внедрение таргетных препаратов в качестве поддерживающей терапии после алло-ТГСК, в том числе и с целью профилактики хрРТПХ. Применение алло-ТГСК на ранних этапах позволяет достичь выздоровления у части больных ЛКМ TP53+. Для пожилых пациентов в качестве альтернативы может быть использована CAR-T-клеточная терапия.

Экзоны	Позиции
5 экзон	p.T126C, p.V173M, p.V173G
6 экзон	c560-2A>G, p.H214R, p.S215R
7 экзон	p.R248E, p.R248W, p.R248W
8 экзон	p.R290H, p.C277X, p.R282W, p.E271K

Рис. 1

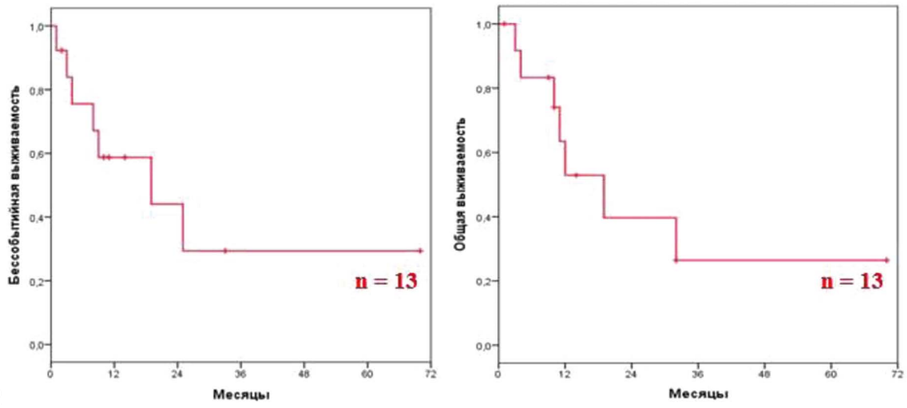


Рис. 2

Королева Д. А., Дроков М. Ю., Щецова О. О., Габеева Н. Г., Гаврилина О. А., Рогожкина Д. С., Гармаш А. С., Татарникова С. А., Смольянинова А. К., Бадмажапова Д. С., Беляева А. В., Челмаков А. М., Королева О. М., Васильева В. А., Бидерман Б. В., Абрамова Т. В., Обухова Т. Н., Ковригина А. М., Галстян Г. М., Судариков А. Б., Гальцева И. В., Двирнык В. Н., Клясова Г. А., Кузьмина Л. А., Звонков Е. Е., Паровичникова Е. Н.

РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫПОЛНЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (АЛЛО-ТГСК) У БОЛЬНЫХ АГРЕССИВНЫМИ В- И Т-КЛЕТОЧНЫМИ ЛИМФОМАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Стандартными показаниями к выполнению алло-ТГСК у больных НХЛ являются химиочувствительные рецидивы ДВККЛ, ЛКМ, ФЛ, ПТКЛ после ПХТ и ауто-ТГСК. Есть только единичные сообщения о применении алло-ТГСК в первой линии терапии НХЛ, а четкие показания еще не определены (S. Lachance, 2018, N. Schmitz, 2021, P. Munshi, 2021). Рациональным кажется выполнение алло-ТГСК у прогностически неблагоприятной группы больных ХЛЛ, ЛКМ, ДВККЛ с мутациями в гене TP53, а также резистентных форм Т-НХЛ уже в первой линии терапии. Перспективно накопление и анализ собственных данных, а также сравнительная оценка эффективности и безопасности применения алло-ТГСК у больных НХЛ и ХЛЛ в первой и последующих линиях терапии.

Цель работы. Продемонстрировать собственный опыт применения алло-ТГСК у больных В- и Т-клеточными НХЛ.

Материалы и методы. В период с 2016 по 2021 г. алло-ТГСК была выполнена 15 больным с В- и Т-клеточными НХЛ: 10 — ЛКМ, 1 — ДВККЛ, 1 — DH, 1 — ПЛ, 1 — ХЛЛ, 1 — АИТЛ. Средний возраст больных — 49 (42–65) лет. Из 15 больных патогенные мутации в гене TP53 были выявлены у 11: 7 — ЛКМ, 1 — ДВККЛ,

1 — DH, 1 — ХЛЛ, 1 — ПЛ. В 1-й линии терапии алло-ТГСК была выполнена 10 больным (7 — ЛКМ, 1 — ПЛ, 1 — ХЛЛ, 1 — АИТЛ), во 2-й линии — 5 пациентам (3 — ЛКМ, 1 — ДВККЛ, 1 — DH). Из 15 больных 13 на этапе индукции использовались различные комбинации ХТ и таргетных препаратов. Больному ХЛЛ перед алло-ТГСК применялась только битаргетная терапия ибрутинибом и венетоклаксом. Пациентке с DH перед алло-ТГСК была проведена CAR-T-клеточная терапия.

Результаты и обсуждение. Источники СКК в 14 случаях ПСКК и в 1 случае СКК костного мозга. У 5 больных алло-ТГСК была выполнена от HLA-идентичных неродственных доноров, у 1 — от HLA-идентичного родственного донора, у 1 от частично-совместимого (9/10) неродственного донора и у 8 — от родственных гаплоидентичных доноров. Режимы кондиционирования: Flu+Mel+Tre — 2; Flu-Bu — 12, Tre-TT-Flu-R-V-тоцилизумаб-абатацепт — 1. Режимы ИСТ: ЦФ+ЦСА+ММФ (10), АТГ+ЦФ+ЦСА+ММФ (2), АТГ+ЦФ+ЦСА+ММФ+МТХ (1), АТГ+ЦСА+ММФ+МТХ (1). После выполнения алло-ТГСК в 1-й линии из 10 больных у 7 была достигнута ПР (4 — ЛКМ, 1 — ПЛ, 1 — ХЛЛ, 1 — АИТЛ) и 3 больных ЛКМ погибли (2 — рецидив, 1 — рефрактерная ЦМВ-инфекция). При выполнении алло-ТГСК во 2-й линии из 4 больных у 1 была достигнута ПР, 2 пациента погибли от прогрессии и 1 от COVID-19. Развитие оРТПХ было отмечено у всех больных, хрРТПХ — у 3 пациентов (табл.). Средний срок наблюдения у больных после алло-ТГСК в 1-й и 2-й линиях терапии составил 20 и 26 мес. соответственно. Трехлетняя БСВ и ОВ в первой группе больных составила 51 и 72% соответственно. Трехлетняя БСВ и ОВ во второй группе больных составила 0 и 20% соответственно (рис.).

Заключение. Тактика ранней детекция прогностически неблагоприятной группы больных ХЛЛ и НХЛ, а также интеграция алло-ТГСК в первую линию терапии для этих пациентов показывает большую эффективность в сравнении с традиционной практикой. Преимущества алло-ТГСК в первой линии терапии для больных с наличием мутаций в гене TP53 не вызывает сомнений. Увеличение больных и сроков наблюдения необходимо для окончательных выводов.

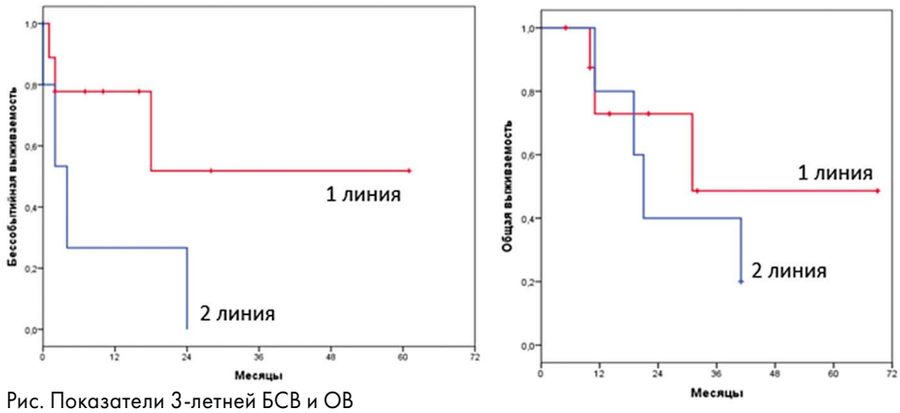


Рис. Показатели 3-летней БСВ и ОВ

№	Диагноз	Пол, возраст	Донор	Режим кондиционирования	Режим ИСТ	оРТПХ	хрРТПХ	Результат	Срок наблюдения
Алло-ТГСК в первой линии									
1	ЛКМ	М., 49	Частично-совместимый неродственный	Flu-Tre-Mel	АТГ+ЦФ+ЦСА+ММФ	III ст (кожа 2 ст + ЖКТ 2 ст)	-	Инфекции, смерть	
2	ЛКМ, TP53+	Ж., 44	HLA-идентичный неродственный	Flu-Tre-Mel	АТГ+ЦФ+ЦСА+ММ-Ф+МТХ	III ст (кожа 2 ст + ЖКТ 3 ст)	-	ПР	+60 мес
3	ЛКМ, TP53+	Ж., 63	HLA-идентичный неродственный	Flu-Bu	АТГ+ЦСА+ММ-Ф+МТХ	I ст (кожа 2 ст)	Умеренной степени, кожа, слизистые	Рецидив, смерть	
4	ЛКМ, TP53+	М., 43	Родственный гаплоидентичный	Flu-Bu	АТГ+ЦФ+ЦСА+ММФ	I ст (кожа 2 ст)	-	ПР	+28 мес
5	ЛКМ, TP53+	Ж.,49	Родственный гаплоидентичный	Flu-Bu	ЦФ+ЦСА+ММФ	II ст (кожа 3 ст)	-	Рецидив, смерть	
6	ЛКМ, TP53+	М., 59	Родственный гаплоидентичный	Flu-Bu	ЦФ+ЦСА+ММФ	II ст (кожа 3 ст)	-	ПР	+ 11 мес
7	ЛКМ, TP53+	М., 39	Родственный гаплоидентичный	Flu-Bu	ЦФ+ЦСА+ММФ	II ст (кожа 3 ст)	-	ПР	+ 7 мес
9	ПЛ, TP53+	М., 43	Родственный гаплоидентичный	Flu-Bu	ЦФ+ЦСА+ММФ	-	-	ПР	+ 9 мес
9	ХЛЛ, TP53+	М., 56	HLA-идентичный неродственный	Flu-Bu	ЦФ+ЦСА+ММФ	I ст (кожа 2 ст)		ПР	+ 17 мес
10	АИТЛ	М., 42	HLA-идентичный родственный	Flu-Bu	ЦФ+ЦСА+ММФ	I ст (кожа 2 ст)		ПР	+ 2 мес
Алло-ТГСК во второй линии									
1	ДВККЛ, TP53+	М., 65	Родственный гаплоидентичный	Flu-Bu	ЦФ+ЦСА+ММФ	-	-	Инфекции, прогрессия, смерть	
2	DH, TP53+	Ж., 40	Родственный гаплоидентичный	Tre-TT-Flu-R-V-тоцилизумаб-абатацепт		II ст (кожа 3 ст)	ХрРТПХ с поражением легких	Инфекции, прогрессия, смерть	
3	ЛКМ	М., 43	Родственный гаплоидентичный	Flu-Bu	ЦФ+ЦСА+ММФ	II ст (кожа 3 ст)	Тяжелой степени, кожа, слизистые	ПР	+24 мес
4	ЛКМ	М.,42	HLA-идентичный неродственный	Flu-Bu	ЦФ+ЦСА+ММФ	I ст (кожа 2 ст)	-	Рецидив, смерть	
5	ЛКМ, TP53+	М., 54	HLA-идентичный неродственный	Flu-Bu	ЦФ+ЦСА+ММФ	I ст (кожа 2 ст)	-	ПР, смерть COVID-19	

Королева О. М., Кузьмина Л. А., Васильева В. А., Дроков М. Ю., Михальцова Е. Д., Довыденко М. В., Конова З. В., Попова Н. Н., Миронова Д. А., Паровичникова Е. Н.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТРИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ АЛКИЛИРУЮЩИХ СОЕДИНЕНИЙ С ЦЕЛЬЮ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ПОРАЖЕНИЯ ЦНС

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Вероятность развития рецидива после алло-ТГСК в течение 5 лет составляет 30–40%, изолированного экстрамедуллярного рецидива, в том числе с поражением нервной системы от 9 до 15%. Прогноз у таких больных крайне неблагоприятный и не улучшился за последние 10 лет. Тиотепа является одним из немногих цитостатических препаратов, у которого концентрация в спинномозговой жидкости почти равна таковой в плазме крови после внутривенного введения. В нашем центре был разработан протокол клинического исследования по использованию тиотепы с целью повышения эффективности алло-ТГСК у пациентов с гемобластозами с высоким риском поражения ЦНС.

Цель работы. Оценить эффективность тиотепы у больных с высоким риском поражения ЦНС.

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с октября 2018 г. по декабрь 2020 г. 17 пациентам с высоким риском поражения ЦНС перед проведением предтрансплантационного кондиционирования проводился двухдневный курс с тиотепой в дозе 10 мг/кг. Медиана возраста всех

больных составила 30 лет (19–50), мужчин — 12, женщин — 5. Включено 12 пациентов с ОЛЛ, из них Ph+ОЛЛ — 6, 4 с ОМЛ, 1 пациент с острым билинейным лейкозом, 1 с ХМЛ (II хроническая фаза). Гиперлейкоцитоз в дебюте заболевания был выявлен у 12 пациентов, поражение ЦНС — у 9. В ПР-1 — 7, в ПР-2 — 3, у 4 пациентов — нейролейкемия перед алло-ТГСК, соматический статус по шкале ECOG 0–1. Троим пациентам была выполнена родственная HLA-идентичная трансплантация, 7 родственная гаплоидентичная, из них 3 с αβ-TCR-деплецией и 7 пациентам выполнена трансплантация от неродственных доноров. Источник трансплантата: СКК — 13, КМ — 4.

Результаты и обсуждение. У всех 17 пациентов развилась гематологическая токсичность III–IV степени, по шкале NCIC-CTC. Негематологическая токсичность: повышение температуры тела ≥ 38 °С в 94%, тошнота/рвота, мукозит и энтеропатия в 65–70%, инфекции кровотока и герпес-вирусные инфекции в 47%, пневмония 41%, повышение АСТ/АЛТ 23%, периферическая полинейропатия 17%. Медиана восстановления лейкоцитов — 26 дней (14–45), тромбоцитов — 31 день (16–79). Приживление трансплантата констатировано у 16 пациентов (94%), гипофункция трансплантата у 2. Медиана наблюдения за больными составила 352 (44–1126) дня. К моменту анализа живы 10 пациентов (59%). Летальность, связанная с трансплантацией, составила 31%. Два пациента погибли в сроки +44, +57 дней после алло-ТГСК от тяжелых инфекционных осложнений, один — от резистентной формы ОРТПХ с поражением ЖКТ через 99 дней после алло-ТГСК. Еще два пациента погибли от резистентных инфекционных осложнений в полной ремиссии через 205 и 247 дней после алло-ТГСК. У 5 (29,4%) пациентов были выявлены рецидивы заболевания: с поражением костного мозга — в 2 случаях, ЦНС — 2 и 1 экстрамедуллярный с поражением трубчатых костей. Общая выживаемость составила 58,8% (рис. 2), безрецидивная 37,6% (рис. 1) в течение 3 лет.

Заключение. Несмотря на небольшой процент рецидивов с поражением ЦНС (11,7%), летальность, связанная с трансплантацией, составила 31%, что требует модификации режимов кондиционирования в сочетании с тиотепой.

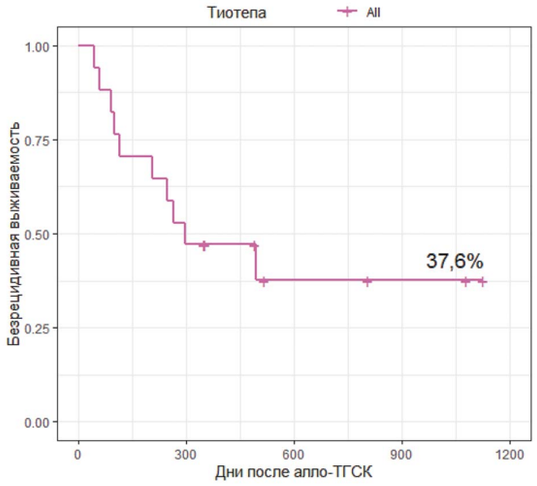


Рис. 1

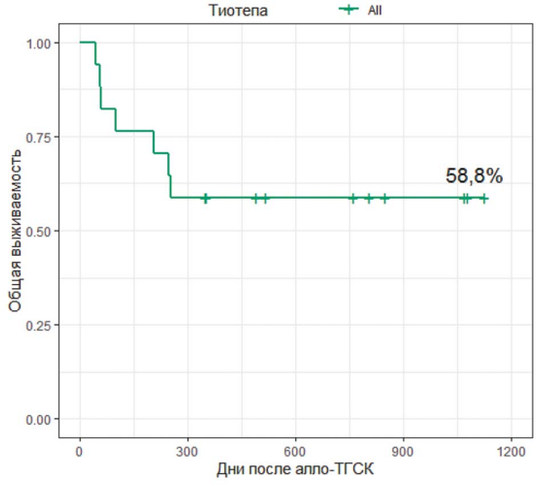


Рис. 2

Кострома И. И., Сабитова Р. Р., Сидорова Ж. Ю., Котельников П. А., Потихонова Н. А., Грицаев С. В.

ИНТЕНСИВНОСТЬ РЕЖИМА КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ И СРОКИ ПРИЖИВЛЕНИЯ АУТОТРАНСПЛАНТАТА У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»

Введение. Усиление предтрансплантационной подготовки путем введения дополнительных к стандартно назначаемому высокодозному мелфалану лекарственных средств — одна из возможностей улучшения беспрогрессивной выживаемости больных множественной миеломой (ММ) по причине ожидаемой значимой редукции объема патологического клона. Не исключено, подобная тактика может сопровождаться более выраженным миелоаблативным действием и, как следствие, длительным периодом постцитостатической цитопении с увеличением сроков пребывания больного на больничной койке с увеличением потребности в антибиотиках и заместительной терапии.

Цель работы. Сравнительная оценка сроков приживления трансплантата у больных ММ после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) с использованием четырех режимов кондиционирования (РК): мелфалан в дозе 200 мг/м^2 (Mel200) и 140 мг/м^2 (Mel140), мелфалан с тиотепой (Mel/Thio) и мелфалан с карфилзомибом (Mel/Carf).

Материалы и методы. Проанализированы данные 53 больных ММ. Число больных, которые перед инфузией размороженной клеточной взвеси получили РК Mel200, Mel140, Mel/Thio и Mel/Carf, было следующим: 24, 13, 10 и 6 соответственно. Из 53 ауто-ТГСК 11 (20,8%) были повторными. Режим кондиционирования со сниженной дозой алкерана (Mel140) назначался преимущественно при проведении повторной трансплантации: 6 (46,2%) против 3 (12,5%) при первой ауто-ТГСК; p=0,022. В посттрансплантационном периоде гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) получали 20 (83,3%), 12 (92,3%), 8 (80,0%) и 5 (83,3%) больных в соответствующих группах.

Результаты и обсуждение. Медиана достижения абсолютным числом нейтрофилов показателя ≥0,5x10^9/л в группах составила 10 (6–15), 13 (9–19), 10 (9–11) и 14 (10–18) дней соответственно. Различие в сроках приживления было значимым между группами с РК Mel/Thio и Mel/Carf; p=0,012. Различий в числе больных с эпизодами фебрильной нейтропении не было: 6 (25,0%), 2 (15,4%), 3 (30,0%) и 1 (16,7%) соответственно. У 3 (12,5%) больных с РК Mel200 и 1 (10,0%) больного с РК Mel/Thio не было зафиксировано тромбоцитопении ниже 20x10^9/л. У других больных медиана достижения тромбоцитами уровня ≥20x10^9/л не различалась: 14 (9–17), 14 (9–19), 13 (10–15) и 15 (12–16) дней соответственно. Не различалась и медиана количества доз тромбоконцентрата, инфузированных больным: 2,5 (1–5), 3 (2–6), 2,5 (1–4) и 2 (1–2) соответственно. Длительность пребывания больных в стационаре от дня инфузии размороженной клеточной взвеси до выписки была следующей: 17,5 (12–21), 19 (14–26), 16 (15–20) и 18 (14–20) дней соответственно, различия нет.

Заключение. Интенсификация РК характеризуется приемлемой токсичностью, независимо от вида использованного лекарственного препарата, и не приводит к удлинению сроков госпитализации. Одно из возможных объяснений — назначение Г-КСФ в посттрансплантационном периоде.

Кострома И. И., Сабитова Р. Р., Котельников П. А., Сидорова Ж. Ю., Грицаев С. В.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПОСЛЕ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК С ПРИМЕНЕНИЕМ РАЗНЫХ РЕЖИМОВ КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»

Введение. Целесообразность усиления интенсивности режима кондиционирования (РК) перед проведением аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) может быть оправданной при условии улучшения беспрогрессивной выживаемости больных (БПВ), в частности множественной миеломой (ММ). К перспективным препаратам, обладающим способностью усилить специфическое, противомиеломное действие, относятся ингибиторы протеасом, например карфилзомиб, являющийся ингибитором протеасом второго поколения.

Цель работы. Анализ БПВ больных ММ при использовании в предтрансплантационном периоде РК разной интенсивности.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ результатов ауто-ТГСК, при проведении которых были использованы следующие РК: монотерапия мелфаланом в дозе 200 и 140 мг/м^2 (Mel200/140), мелфалан с тиотепой (Mel/Thio) и мелфалан с карфилзомибом (Mel/Carf). Карфилзомиб вводился внутривенно в первые дни РК: 20 мг/м^2 в первый день и 27 мг/м^2 во второй. Критерием отбора для анализа данных было отсутствие прогрессии и/или смерти больного в течение первых 3 месяцев после выполнения ауто-ТГСК. Вариант ответа перед выполнением ауто-ТГСК устанавливали в соответствии с критериями IWG. Беспрогрессивную выживаемость рассчитывали от даты проведения ауто-ТГСК.

Результаты и обсуждение. В группу Mel200/140 были включены 27 больных с медианой возраста 54 года. Группу Mel/Thio составили 9 больных с медианой возраста 59 лет. Группа Mel/Carfil была сформирована из 8 больных с медианой возраста 57,5 года. Полный, очень хороший частичный и частичный ответы были зарегистрированы у 10, 7 и 10 больных первой группы соответственно. Во второй группе распределение по вариантам ответа было следующим: 1, 4 и 1 больной соответственно. В третьей группе аналогичные варианты ответа имели место у 1, 1 и 6 больных соответственно. Длительность периода наблюдения после ауто-ТГСК в первой, второй и третьей группах была следующей: 14 (3–40), 13 (10–26) и 11,5 (3–18) месяца соответственно. Медиана БПВ в группах с разными режимами кондиционирования была следующей: 40 месяцев в первой группе, 13 месяцев во второй группе и не была достигнута в третьей группе. Различие было незначимым; p=0,833. Не было различий и при сравнении показателей БПВ между отдельными группами.

Заключение. Результаты исследования дают основание предположить снижение риска прогрессии ММ в случае усиления РК посредством включения в его состав карфилзомиба. В связи с этим сделано заключение о целесообразности дальнейшего увеличения числа больных ММ, получающих карфилзомиб в составе РК, отбором на данный режим больных с неблагоприятным прогностическим вариантом (высокий цитогенетический риск) и/или констатацией частичного ответа перед инициацией РК.

Кострома И. И., Чубукина Ж. В., Сидорова Ж. Ю., Сабитова Р. Р., Глазанова Т. В., Грицаев С. В.

МИНИМАЛЬНАЯ РЕЗИДУАЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ И КОЛИЧЕСТВО CD34$^+$ КЛЕТОК, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ ММ В ДЕНЬ ПЕРВОГО СЕАНСА ЛЕЙКОЦИТАФЕРЕЗА ПРИ ЗАГОТОВКЕ АУТОТРАНСПЛАНТАТА

ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»

Введение. Эффективность заготовки аутотрансплантата, т.е. количество CD34$^+$ клеток в пересчете на вес больного, определяется факторами, характеризующими интенсивность режима мобилизации, описывающими вид и длительность предшествующей сбору гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) терапии, а также оценивающими активность заболевания. Значимость объема резидуальных миеломных клеток на количественный состав аутотрансплантата больных множественной миеломой (ММ) не ясна. Следовательно, вопрос о целесообразности выбора соответствующего режима мобилизации в зависимости от статуса минимальной остаточной болезни (МОБ) остается открытым.

Цель работы. Оценить возможное влияние статуса МОБ на мобилизацию ГСК из костного мозга в периферическую кровь у больных ММ.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов мобилизации ГСК у 64 больных ММ. Мобилизацию ГСК осуществляли режимами с введением циклофосфана 3 г/м^2 (n=14), винорелбина 35 мг/м^2 (n=30), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в монорежиме (n=16) и плериксафора (n=4). При использовании циклофосфана, винорелбина и плериксафора больным дополнительно назначали Г-КСФ. Эффективность мобилизации оценивали по количеству CD34$^+$ клеток, циркулирующих в 1 мкл периферической крови в день первого сеанса лейкоцитафереза. Для инициации лейкоцитафереза данный показатель должен был быть не менее 20. То есть случаи неудачной мобилизации были исключены из анализа. Статус МОБ оценивали по результатам проточной цитометрии, выполненной перед началом режима мобилизации. Позитивным считали показатель в >0,01%.

Результаты и обсуждение. Больных с МОБ(–) и МОБ(+) статусом в исследовании было 20 и 44 соответственно. Число циркулирующих в периферической крови CD34$^+$ клеток в день первого сеанса лейкоцитафереза у больных в группах не различалось: 154,5/1 и 88,5/мкл соответственно; p=0,164. Различие не было значимым и в зависимости от использованного режима мобилизации, несмотря на внешнюю тенденцию к негативному влиянию менее интенсивных курсов в случае существенного объема резидуальных клеток. Так, если в группе циклофосфана CD34$^+$ клеток в 1 мкл крови больных с МОБ(–) и МОБ(+) статусом было 97 и 90 соответственно; p=0,540, то при назначении винорелбина — 276 и 109 соответственно; p=0,116 и 117 и 47 соответственно при введении Г-КСФ в монорежиме; p=0,173.

Заключение. Потенциал использованных режимов мобилизации не зависит от МОБ статуса больных ММ. Тем не менее тенденция к снижению количества циркулирующих в периферической крови CD34$^+$ клеток в день первого сеанса лейкоцитафереза при применении менее интенсивных схем (Г-КСФ в монорежиме, винорелбин с Г-КСФ) дает основание при выборе режима мобилизации принимать во внимание и статус МОБ.

Котова Е. С., Гаврилина О. А., Исинова Г. А., Февралева И. С., Судариков А. Б., Чабаева Ю. А., Куликов С. М., Грибанова Е. О., Соколов А. Н., Фидарова З. Т., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.

ФАКТОРЫ РИСКА И ХАРАКТЕРИСТИКИ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ Ph-НЕГАТИВНЫМИ ОСТРЫМИ ЛИМФОБЛАСТНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ПО ПРОТОКОЛУ «ОЛЛ-2016»

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В спектре осложнений у онкологических больных тромбозы занимают одно из ведущих мест, особенно в дебюте заболевания. Тромбообразование может быть обусловлено наличием массивной опухолевой массы; созданием сосудистого доступа;

применением лекарственных препаратов, которые вызывают развитие коагуляционных изменений или эндотелиопатии.

Цель работы. Определить факторы риска развития тромботических осложнений у больных Ph-негативными острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ), получающих терапию по протоколу «ОЛЛ-2016».

Материалы и методы. С декабря 2017 г. по сентябрь 2021 г. в исследование было включено 85 больных Ph-негативными ОЛЛ: 52 (61%) мужчины и 33 (39%) женщины; медиана возраста 29 лет (25–35); 42 (49%) — В-ОЛЛ, 38 (44%) — Т-ОЛЛ и 6 (7%) — острым лейкозом со смешанным иммунофенотипом (ОЛСФ). Маркеры тромбофилии были определены методом мультиплексной полимеразной цепной реакции. Общая характеристика больных приведена в таблице 1. Для статистической обработки полученных данных использовались стандартные методы описательной статистики, частотного и событийного анализов.

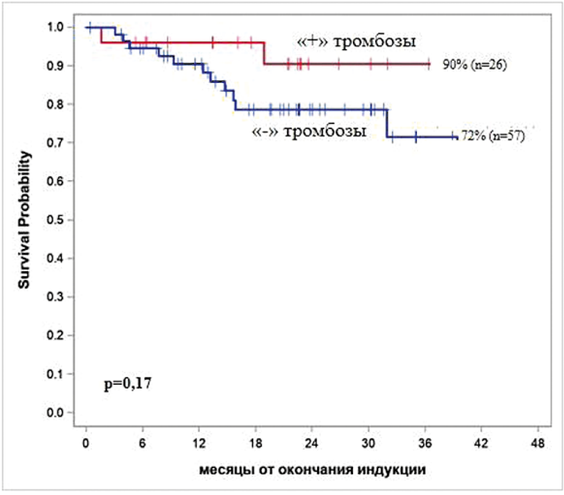


График 1. Трехлетняя общая выживаемость больных Ph-негативными ОЛЛ, в зависимости от наличия или отсутствия тромботических осложнений на этапе индукционной терапии по протоколу «ОЛЛ-2016»

Таблица 1. Общая характеристика больных Ph-негативными ОЛЛ, включенных в исследование (n=85)

Критерии	Значения
Пол: Мужчины Женщины	 52 (61%) 33 (39%)
Возраст, медиана и разброс	29 (25–35)
Вариант заболевания: Т-ОЛЛ В-ОЛЛ ОЛСФ	 38 (45%) 42 (49%) 5 (6%)
Гемоглобин (г/л), медиана и разброс показателей при поступлении	100 (60–165)
Лейкоциты (10^9/л), медиана и разброс показателей при поступлении	12,7 (1,09–833)
Бластные клетки в пер. крови (%), медиана и разброс показателей при поступлении	37 (0–98)
Тромбоциты (10^9/л), медиана и разброс показателей при поступлении	74 (9–660)
ЛДГ (Е/Л), медиана и разброс показателей при поступлении	1078 (154–20064,3)
Креатинин (мкмоль/л), медиана и разброс показателей при поступлении	74,9 (45,5–665,6)
Бластные клетки в к/м (%), медиана и разброс показателей при поступлении	78 (0–96,8)
Нейролейкемия: Да Нет	 15 (18%) 70 (82%)
Экстрамедуллярные очаги: Да Нет	 55 (65%) 30 (35%)
Массивные экстрамедуллярные очаги (bulky), более 5 см (n=55): Да Нет	 19 (35%) 36 (65%)

Результаты и обсуждение. Тромботические осложнения были диагностированы у 26 (31%) из 85 больных Ph-негативными ОЛЛ (табл. 2). Достоверные факторы риска тромботических событий, которые были определены в дебюте заболевания: гемоглобин более 115 г/л, тромбоциты более 90×10^9/л, экстрамедуллярные очаги (bulky) ($p<0,05$). Маркеры тромбофилии были выявлены у 74 (87%) из 85 больных. Однако именно наличие полиморфизма протромбина (F2 Thr165Met) являлось фактором риска развития тромбозов ($p=0,0023$). Не получено достоверных данных, что наличие более 1 маркера тромбофилии увеличивало риск тромбоза. Достоверно чаще тромботические осложнения развивались на I фазе индукции — 20 (24%) из 85 больных vs на II фазе индукции — 3 (3,6%) из 83 vs на консолидации I–IV — 0 (0%) из 65 vs на консолидации V — 2 (3%) из 64 vs на поддерживающей терапии — 5 (8%) из 63 ($p<0,05$). Терапия антикоагулянтами проводилась на I фазе индукции 14 (16%) из 85, на II фазе индукции — 78 (94%) из 83, на консолидации I–IV — всем больным (n=65), на консолидации V — 63 (98%) из 64, на поддерживающей терапии — 62 (98%) из 63. Применение антикоагулянтной терапии на II фазе индукции, консолидациях, поддерживающей терапии снижало риск развития тромботических осложнений ($p<0,05$). Тромботические события, ассоциированные с введением L-аспарагиназы, диагностированы у 8 (31%), не связанные — у 18 (69%). Наличие тромботических событий на индукционном этапе терапии не влияло на общую выживаемость ($p>0,05$) (график 1). Ни одного случая смерти, связанного с тромбозом, не было.

Заключение. Тромботические события наиболее часто развивались на этапах индукционной терапии. Вероятнее всего, это обусловлено объемом опухолевой массы, а также невозможностью проведения адекватной антикоагулянтной терапии в связи с тромбоцитопенией и геморрагическими осложнениями. Повторяющиеся тромботические осложнения — результат неэффективности антитромботической терапии, что требует поиска причин тромбоза, коррекции дозы препарата или смены антикоагулянта.

Таблица 2. Общая характеристика больных Ph-негативными ОЛЛ с тромботическими осложнениями и без них

	N=85		
	«+» Тромбозы 30% (n=26)	«-» Тромбозы 70% (n=59)	p
Мужчины (n=52) Женщины (n=33)	17 (33%) 9 (27%)	35 (67%) 24 (73%)	p=0,598
Возраст	31,5 (25–35)	28 (25–32)	p=0,63
Т-ОЛЛ (n=38) В-ОЛЛ (n=42) ОЛСФ (n=5)	13 (34%) 12 (29%) 1 (20%)	25 (66%) 30 (71%) 4 (80%)	p=0,587
Гемоглобин (г/л)	115 (60–151)	98 (62–165)	p=0,05
Лейкоциты (10^9/л)	12,5 (1,18–333,21)	12,7 (1,09–833,94)	p=0,95
Бластные клетки в пер. крови (%)	39,4 (0–96)	30 (0–98)	p=0,09
Тромбоциты (10^9/л)	92 (20–660)	61 (9–490)	p=0,05
ЛДГ (Е/Л)	715,7 (221–7348,8)	1215 (154–20064,3)	p=0,17
Креатинин (мкмоль/л)	75,2 (45,5–665,6)	74,8 (46–206,5)	p=0,67
Бластные клетки в к/м (%)	77 (0–96)	78 (0,8–96,8)	p=0,23
Нейролейкемия (n=15)	7 (47%)	8 (53%)	p=0,13
Экстрамедуллярные очаги (n=55)	17 (31%)	38 (69%)	p=0,93
Массивные экстрамедуллярные очаги (более 5 см) (n=19):	6 (32%)	13 (68%)	p=0,02
Маркеры тромбофилии:			
MTHFR C677T (n=32)	11 (34%)	21 (66%)	p=0,31
PAI-1 (n=61)	17 (28%)	44 (72%)	p=0,65
Протромбин (F2 Thr165Met) (n=25)	13 (52%)	12 (48%)	p=0,0023
MTHFR A1298C (n=38)	11 (29%)	27 (71%)	p=0,94
F V (n=4)	1 (25%)	3 (75%)	p=0,80
Протромбин (F2 G20210A) (n=0)	-	-	-

Кохно А. В., Одиноченко Ю. А., Моисеева Т. Н., Зозуля Н. И., Меликян А. Л., Туркина А. Г., Лазарева О. В., Троицкая В. В., Паровичникова Е. Н.

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ ПО ИЗМЕНЕНИЮ ВРЕМЕНИ ПРИЕМА ВРАЧОМ-ГЕМАТОЛОГОМ ПАЦИЕНТОВ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ И ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 6 августа 2020 г. № 810н «Об утверждении типовых отраслевых норм времени на выполнение работ, связанных с посещением одним пациентом врача-гематолога, врача-инфекциониста, врача-онколога, врача-пульмонолога, врача фтизиатра, врача-хирурга», вступившим в силу с 9 ноября 2020 г., нормой времени на одно посещение пациентом врача-гематолога в связи с заболеванием является 20 минут, с затратами времени на оформление медицинской документации не более 35% от нормы времени на одно посещение.

Цель работы. Изучить продолжительность времени приема врачом-гематологом в амбулаторных условиях клинико-диагностического отдела (КДО) ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России пациентов с гематологическими и онкогематологическими заболеваниями.

Материалы и методы. Для расчета времени, необходимого для приема 1 пациента в условиях КДО, был проведен хронометраж работы врачей-гематологов на примере 62 пациентов в период с 18 ноября 2020 г. по 18 декабря 2020 г. Был использован метод непосредственного фотохронометражного наблюдения врачебной деятельности в виде хронометража рабочего времени нескольких врачей-гематологов, работающих без медицинских сестер в соответствии с Методикой разработки норм времени и нагрузки медицинского персонала. При проведении работы оценивали временные затраты на проведение первичного приема, когда пациент впервые обратился в НМИЦ гематологии, и повторного приема, когда пациент повторно обратился, с учетом давности обращения (до 3 мес. и свыше 3 мес. после предыдущего посещения) и с учетом законченности случая; временные затраты на проведение диагностических манипуляций — стернальной пункции и трепанобиопсии.

Результаты и обсуждение. Прием врача-гематолога включает в себя: сбор анамнеза, ознакомление с результатами ранее проведенных исследований, осмотр пациента, запись в медико-информационной системе (МИС), оформление направлений на исследования, оформление медицинского заключения, служебный разговор по телефону, разговор с пациентом (советы и рекомендации), а также выполнение пункционного и биопсийного исследований костного мозга. С учетом вышеперечисленных операций средняя продолжительность приема составила: первичный незаконченный — 48,1 мин, первичный законченный — 53,6 мин, повторный незаконченный — 38,0 мин, повторный законченный — 37,7 мин и поздний повторный — 44,0 мин. Средняя длительность выполнения пункции костного мозга составила 17,2 мин., трепанобиопсии — 14,7 мин, а с учетом подписания информированного согласия и передвижения до места их выполнения в среднем увеличивалась до 20 минут. При наличии всех трудовых операций во время приема, кроме манипуляций, его средняя общая продолжительность составила 63,4 мин, из них время, затрачиваемое на непосредственное общение с пациентом — 17 минут (26,8%), а время работы с компьютером — 40,7 минут (64,2%).

Заключение. Для оказания первичной специализированной помощи по профилю «гематология» в амбулаторных условиях КДО НМИЦ гематологии введен следующий норматив времени: для «первичных» и «поздних повторных» пациентов — 60 минут, для «повторных» пациентов — 45 минут.

Кохно А. В., Бидерман Б. В., Сударикова А. Б., Треглазова С. А., Абдуллаев А. О., Чабаева Ю. А., Троицкая В. В., Двирнык В. Н., Обухова Т. Н., Куликов С. М., Паровичникова Е. Н.

МУТАЦИОННЫЙ ПРОФИЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Миелодиспластический синдром характеризуется наличием клонального гемопоэза, при этом в 90% случаев выявляют генетические мутации. Значение их в патогенезе, клинической картине и прогнозе заболевания активно изучается в последние годы.

Цель работы. Изучение генетических мутаций и их прогностической значимости у 48 пациентов с МДС.

Материалы и методы. В исследование включено 48 пациентов с МДС, в возрасте 19–80 лет (Me — 50), 25 м/23 ж. Распределение по вариантам в соответствии с классификацией ВОЗ 2017 года: МДС с кольцевыми сидеробластами — 7 (14,6%), МДС с мультилинейной дисплазией — 16 (33,3%), МДС с 5q- — 8(16,7%), МДС с избытком бластов — 17 (35,4%). По результатам цитогенетического исследования нормальный кариотип определен у 18 (37,5%), аномальный кариотип у 29 (60,4%) и отсутствие митозов у 1 (2,1%). С целью изучения генетического профиля была создана кастомная панель QIAseq (Qiagen, USA) для секвенирования генов сплайсинга РНК (SF3B1, U2AF1, SRSF2, ZRSR2) и других (DNMT3A, TP53, ASXL1, RUNX1, TET2, NRAS, GATA2, EZH2). Полученные результаты анализировали при помощи открытого ПО QIAseq Targeted DNA Variant Calling (Qiagen, USA). В окончательный анализ включили только соматические мутации (исходя из значения VAF).

Результаты и обсуждение. У 34 (70,8%) пациентов с МДС выявлены соматические мутации, при этом у 17 (50,0%) из 34 в 2 и более генах. Распределение по частоте обнаружения было следующим: ASXL1 — 12 (25,0%), RUNX1 — 10 (20,8%), DNMT3A — 8 (16,7%), TET2 — 8 (16,7%), SRSF2 — 6 (12,5%), SF3B1 — 5 (10,4%), U2AF1 — 4 (10,4%), ZRSR2 — 3 (6,3%), TP53 — 2 (4,2%), NRAS — 2 (4,2%), GATA2 — 2 (4,2%), EZH2 — 0. У 18 пациентов с нормальным кариотипом в 13 (72,2,0%) случаях детектированы мутации в генах: ASXL1 — 3 (23,1%), RUNX1 — 4 (30,8%), DNMT3A — 1 (7,7%), TET2 — 2 (15,4%), SRSF2 — 3 (23,1%), SF3B1 — 4 (30,8%), U2AF1 — 2 (15,4%), ZRSR2 — 1 (7,7%), TP53 — 1 (7,7%), NRAS — 1 (5,0%). Мутации в 1 гене выявлены у 8 (61,5%) пациентов, в 2 — у 3 (23,1%) и в >3 у 2 (15,4%). При анализе мутационного профиля у пациентов из группы МДС с 5q- (n=8) детектированы мутации у 4 (50,0%) в генах DNMT3A — 3 (37,5%), TET2 — 1 (12,5%), ASXL1 — 2 (25,0%), TP53 — 0. В 2 случаях сочетания мутаций в генах DNMT3A+TET2 и DNMT3A+ASXL1 отмечена прогрессия в ОМЛ. В однофакторном анализе с прогрессией в ОМЛ достоверно ассоциированы мутации в генах RUNX1 (p=0,001) и SRSF2 (p=0,0026), а с наихудшей продолжительностью жизни — мутации в генах RUNX1 (p=0,0012), SRSF2 (p=0,0101) и U2AF1 (p=0,0276).

Заключение. Полученные у 48 пациентов с МДС данные демонстрируют высокую частоту детекции генетических мутаций (70,8%), в т. ч. и при нормальном кариотипе (72,2%). Неблагоприятное прогностическое значение выявлено при наличии мутаций в генах RUNX1, SRSF2 и U2AF1. Для определения прогностической значимости других генетических мутаций необходимо увеличение числа пациентов.

Кочеткова К. А.[1], Бахтина В. И.[1–3], Ольховик Т. И.[4], Сафиуллина Е. Б.[4], Демко И. В.[1,2]

АНАЛИЗ ДАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ, ПРОХОДИВШИХ ЛЕЧЕНИЕ В ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ СТАЦИОНАРАХ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ С 2018 ПО 2020 ГОД

[1]КГБУЗ «Краевая клиническая больница», [2]ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, [3]Красноярский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, [4]КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7»

Введение. Острые лейкозы (ОЛ) — гетерогенная группа опухолевых заболеваний системы крови, возникающих в результате мутаций в генах, отвечающих за пролиферацию, дифференцировку и созревание нормальных кроветворных клеток. Наиболее распространенными остаются острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) и подтип ОМЛ — острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ). Заболеваемость ОМЛ — 3–5 человек на 100 тыс. населения в год. Медиана возраста верификации диагноза — 65 лет. ОПЛ составляет 5–15% от всех случаев ОМЛ с медианой возраста диагностики 38 лет. При ОЛЛ максимум заболевших регистрируется в детском возрасте (60% случаев ОЛЛ менее 20 лет). Ежегодная частота ОЛЛ увеличивается с 0,39 случая на 100 000 населения в возрасте 35–39 лет до 2,1 случая на 100 000 населения — в возрасте ≥85 лет.

Цель работы. Провести анализ данных пациентов с ОЛ, сравнить результаты с литературными данными.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ данных пациентов с ОЛ, проходивших лечение в гематологических стационарах Красноярского края в период с 2018 по 2020 год.

Результаты и обсуждение. Общее количество пациентов с впервые установленным диагнозом ОЛ — 80 человек. Диагноз ОЛЛ подтвержден у 15 больных (9 мужчин, 6 женщин), у большинства пациентов был подтвержден ОМЛ — 57 человек (24 мужчины, 33 женщины), вариант ОПЛ выявлен у 8 человек: 6 женщин, 2 мужчин. Медиана возраста больных с ОЛ на момент постановки диагноза 51 [19–73] год. Наиболее «возрастными» оказались пациенты с ОМЛ — медиана составила 58,5 [20–73] года во всей группе, среди мужчин 56,5 [28–69] года и 60,5 [20–73] года среди женщин. Отдельно выделена подгруппа ОПЛ с медианой возраста 41 [23–58] год в общей когорте: для мужчин 47,5 года [42–53] и 34,5 года для женщин [23–58]. В группе пациентов с ОЛЛ медиана возраста составила 40 [19–73] лет среди всех пациентов, 38 [20–47] — для мужчин и 45 [19–73] — для женщин. На фоне химиотерапии (ХТ) ремиссия достигнута у 33 пациентов: 8 больных с ОЛЛ (3 мужчин и 5 женщин), 3 пациента с ОПЛ (1 мужчина и 2 женщины), 13 больных с ОМЛ (4 мужчин и 9 женщин). Всем больным с ОМЛ в ремиссии были проведены курсы ХТ по программе «7+3». Пациентам с ОПЛ выполнена терапия по программе ATRA, для пациентов ОЛЛ — протокол ALL-2009. Летальные исходы зафиксированы у 45 пациентов: 4 больных с ОПЛ, с ОЛЛ — 3, 38 пациентов с ОМЛ (прогрессия заболевания с развитием осложнений); 2 больных не достигли ремиссии и продолжают курсы терапии следующих линий. Аллогенная трансплантация костного мозга (алло-ТКМ) проведена 8 пациентам: с диагнозом ОЛЛ — 3 мужчинам, максимальный возраст на момент алло-ТКМ — 38 лет; для ОМЛ алло-ТКМ выполнена 5 больным: 3 женщинам с максимальным возрастом 36 лет и 2 мужчинам, где максимальный возраст — 40 лет. Пациентке с ОПЛ выполнена аутологичная трансплантация костного мозга. Все пациенты к настоящему моменту живы.

Заключение. В нашей работе возраст на момент верификации диагноза сопоставим с литературными данными для всех вариантов ОЛ. Всем пациентам перед ТКМ проводилась высокодозная химиотерапия. Наиболее распространенным и опасным остается вариант ОМЛ.

Кочкарева Ю. Б.[1], Виноградова О. Ю.[1,2,3], Иванова В. Л.[1], Панкрашкина М. М.[1], Шихбабаева Д. И.[1], Новицкая Н. В.[1], Аршанская Е. Г.[1], Лазарев И. Е.[1], Маркова Е. Е.[1], Кудрявцева О. А.[1], Муха Л. А.[1], Черников М. В.[4], Кобзев Ю. Н.[1], Птушкин В. В.[1,2,3]

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОРАЛЬНОГО ИНГИБИТОРА ПРОТЕАСОМ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ФОРМАХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ В МОСКОВСКОМ ГОРОДСКОМ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ

[1]Московский городской гематологический центр ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, [2]ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, [3]ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра гематологии, онкологии и лучевой терапии, [4]Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы

Введение. В последние годы отмечено значительное увеличение продолжительности жизни больных ММ благодаря внедрению в клиническую практику бортезомиба, леналидомида, аутотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Однако на определенном этапе развивается рефрактерность к проводимой терапии, что потребовало разработки новых лекарственных препаратов. Иксазомиб — первый пероральный ингибитор протеасом, обладающий высокой активностью*, минимальной гематологической токсичностью и нейротоксичностью, применяемый в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (IRd) для лечения пациентов с ММ, которые получили как минимум одну линию предшествующей терапии**.

Цель работы. Оценка эффективности и переносимости применения схемы IRd при рецидивирующих случаях ММ.

Материалы и методы. В исследование включены 92 пациента с рецидивирующей ММ. Из них 38 (39%) мужчин и 60 (61%) женщин в возрасте от 38 до 82 (медиана 66) лет. У 71 (72%) пациента наблюдался тип секреции IgG, у 13 (13%) — IgA, у 1 (1%) — IgD, у 1 (1%) — IgM, белок BJ выявлен у 12 (12%) больных. Стадийность по ISS: I — в 20 (20%) случаях, II — в 31 (32%), III — у 47 (48%) пациентов, у 17 больных стадия не определена вследствие неполного обследования. Стадии по Дьюри – Сальмону: I — у 13 (13%), II — у 54 (55%), III — у 31 (32%) пациента. Все больные получали от 2 до 4 линий терапии, медиана — 2 линии, схема 1 линии включала у всех пациентов бортезомиб, у 10 пациентов (10%) в анамнезе выполнена ауто-ТГСК. Причиной начала терапии у 44 пациентов (45%) был рецидив множественной миеломы, у 44 (45%) — недостаточный ответ на предшествующую линию терапии, у 10 (10%) пациентов — переключение из-за нежелательных явлений. Протокол терапии включал иксазомиб в дозе 4 мг 1, 8, 15-й дни каждого



курса, леналидомид 25 мг 1–21-й дни, дексаметазон 40 мг 1, 8, 15-й дни, цикл повторялся на 29-й день. Оценены 74 пациента (80%).

Результаты и обсуждение. Медиана длительности терапии составила 16 (1–31) мес. Общий ответ был получен у 53 (72%) больных, полный — у 22 (30%), очень хороший частичный — у 16 (22%), частичный — у 15 (20%), стабилизация состояния — в 12 (16%) случаях. Прогрессия заболевания имела место у 9 (12%) пациентов. Медиана беспрогрессивной выживаемости составила 26 мес. Медиана общей выживаемости — 32 месяца. Профиль токсичности относительно благоприятный.

Заключение. Режим комбинированной терапии IRd показал высокую эффективность и сравнительно малую токсичность у пациентов с рефрактерной и рецидивирующей ММ в реальной клинической практике. Полученные данные сопоставимы с данными клинических исследований, несмотря на то что данная группа пациентов была более тяжелой по распространенности процесса, тяжести состояния, предлеченности. Профиль безопасности комбинации IxaRD является благоприятным. Пероральная форма приема иксазомиба позволяет проводить лечение в амбулаторном режиме, что является удобным для применения.

* Kupperman et al. Cancer Res. 2010;70(5):1970–1980.

** Инструкция по применению лекарственного препарата Нинларо® (иксазомиб). Рег. удостоверение ЛП-004500-19102017; Chauhan et al. Clin Cancer Res. 2011; 17(16): 5311–5321.

Кочкарева Ю. Б.[1], Виноградова О. Ю.[1,2,3], Шаркунов Н. Н.[1], Дмитриева Е. А.[1], Иванова В. Л.[1], Панкрашкина М. М.[1], Новицкая Н. В.[1], Аршанская Е. Г.[1], Лазарев И. Е.[1], Маркова Е. Е.[1], Муха Л. А.[1], Шихбабаева Д. И.[1], Черников М. В.[4], Кобзев Ю. Н.[1], Птушкин В. В.[1–3]

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ ЭЛОТУЗУМАБ, ЛЕНАЛИДОМИД И ДЕКСАМЕТАЗОН ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

[1]Московский городской гематологический центр ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, [2]ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, [3]ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра гематологии, онкологии и лучевой терапии, [4]Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы

Введение. Подавляющее большинство пациентов с множественной миеломой (ММ) рецидивируют после достижения эффекта на первом этапе. Лечение рецидивов, как правило, сопровождается развитием нежелательных явлений. Моноклональное антитело с двойным механизмом действия элотузумаб обладает минимальной гематологической токсичностью. Данных по применению комбинаций с элотузумабом в реальной клинической практике немного.

Цель работы. Проанализировать результаты применения терапии элотузумаб – ленадидомид – дексаметазон (эффективность и безопасность) у больных рецидивирующей множественной миеломой в практике Московского городского гематологического центра ГКБ им С.П. Боткина.

Материалы и методы. В исследование включены 35 пациентов (14 мужчин и 21 женщина) с диагнозом рецидирующая множественная миелома, которые получили схему терапию EloRD (элотузумаб 10 мг/кг 1 раз в неделю 1–2 месяца, далее 1 раз в 2 недели, леналидомид 25 мг 1–21 день, дексаметазон 40 мг 1, 8, 15, 21-й дни). Медиана возраста составила 67 лет (от 39 до 77 лет), пациенты получили 1–3 линии терапии (медиана 2 линии). Причины перехода на данную схему: рефрактерность к предыдущему лечению — у 5 (14%) пациентов, рецидив заболевания — у 30 (86%). Высокий цитогенетический риск у 8 (23%) пациентов. Аутологичная трансплантация была выполнена 15 пациентам (43%).

Результаты и обсуждение. Оценены 30 пациентов, так как 5 пациентов в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции после 1–2 курсов отказались от терапии элотузумабом для минимизации посещений лечебного учреждения. Общий ответ составил 53% ПО у 10%, ОчХЧО у 7%, ЧО 37%, МинО в 7%, отсутствие ответа с дальнейшей прогрессией зафиксирована у 27%, медиана длительности ответа 7,5 месяца (от 2 до 45 мес.). В подгруппе пациентов, получавших EloRD в качестве второй линии терапии (10 (28%) пациентов), общий ответ составил 70%, полный ответ у 20%, ОчХЧО 20%, ЧО 30%, прогрессия заболевания у 10%. Медиана беспрогрессивной выживаемости в общей группе пациентов составила 5,3 месяца, к 45-му месяцу БПВ 23%. 5 (16,6%) пациентов продолжают лечение без прогрессии более 40 месяцев. Общая выживаемость к 55-му месяцу — медиана не достигнута. Профиль токсичности относительно благоприятный с развитием гематологических и инфекционных осложнений как наиболее распространенных побочных действий.

Заключение. Элотузумаб в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном — высокоэффективная схема для лечения рецидивирующей множественной миеломы, особенно в качестве второй линии. Использование данной схемы в условиях рутинной клинической практики показало ее эффективность и безопасность.

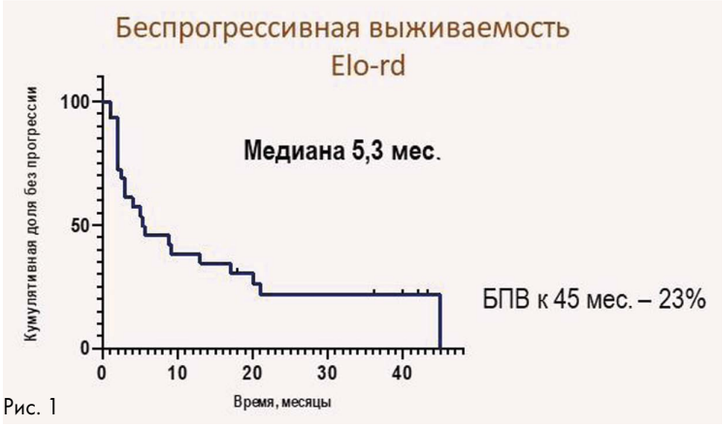


Рис. 1

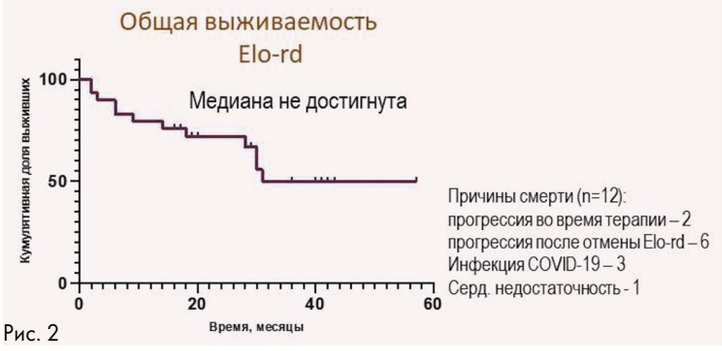


Рис. 2

Кравченко С. К.[1], Мисюрина А. Е.[1], Магомедова А. У.[1], Бабаева Ф. Э.[1], Сычевская К. А.[1], Обухова Т. Н.[1], Двирнык В. Н.[1], Ковригина А. М.[1], Захарько Е. И.[1], Мисюрин В. А.[2], Бидерман Б. В.[1]

В-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ, КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Введение. В пересмотренной классификации лимфатических опухолей ВОЗ 2017 года выделена В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности «дабл-»/«трипл-хит» и неспецифицированная (HGBL DH/TH, HGBL NOS). Тем не менее они представляют собой гетерогенную группу опухолей с различным патогенезом, мутационным профилем, для терапии которых должен применяться дифференцированный подход. До трети случаев HGBL DH MYC/BCL2 представлены трансформацией фолликулярной лимфомы (ФЛ), HGBL DH MYC/BCL6 и HGBL NOS могут развиться вследствие трансформации из лимфомы клеток маргинальной зоны (ЛМЗ).

Цель работы. Проанализировать клинико-лабораторные характеристики больных HGBL DH MYC/BCL2, HGBL DH MYC/BCL6 и HGBL NOS.

Материалы и методы. Результаты: С 2001 по 2021 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» прошел лечение 51 пациент с HGBL NOS, 21 — с HGBL DH MYC/BCL2, 4 — с HGBL TH, 16 — с HGBL DH MYC/BCL6. Все пациенты относились к группе высокого риска согласно международному прогностическому индексу.

Результаты и обсуждение. Длительный анамнез (более 4 мес.) выявлялся наиболее часто у больных HGBL DH MYC/BCL6 — до половины случаев, до трети случаев у больных HGBL DH MYC/BCL2 и TH. Морфологические признаки трансформации из индолентной лимфомы чаще диагностировались у больных HGBL DH MYC/BCL6 (38%) и HGBL DH MYC/BCL2 (28%) против 8% у больных HGBL NOS (p=0,01). Моноклональная секреция парапротеина была характерна для больных HGBL DH MYC/BCL6 — 18% и HGBL NOS — 20% и не выявлялась совсем у больных HGBL DH MYC/BCL2 и TH (p=0,06). Группа HGBL DH MYC/BCL2, TH и HGBL NOS была представлена GCB-подтипом опухоли (91 и 75%), в то время как HGBL DH MYC/BCL6 — преимущественно non-GCB (56%), p=0,003. Вовлечение костного мозга и лейкемизация выявлены в половине случаев во всех группах. Дискордантное вовлечение костного мозга чаще обнаруживалось у HGBL DH MYC/BCL6 (31%). Приблизительно с одинаковой частотой выявлялось первичное вовлечение ЦНС (до 30%) в группах HGBL DH MYC/BCL2 и HGBL NOS. Вовлечение селезенки было патогномонично для группы HGBL DH MYC/BCL6 — 56% больных в сравнении с двумя другими группами (28 и 24%), p=0,04. Мутация в гене TP53 выявлялась чаще у больных HGBL NOS 38% в сравнении с 19 и 18% в других группах, p=0,2. Первичная резистентность к терапии первой линии выявлена у половины больных HGBL DH MYC/BCL6, у трети больных HGBL DH MYC/BCL2 и пятой части больных HGBL NOS (p=0,09). Возникновение рецидивов было характерно только для последней группы и встречалось с частотой 10%, в 8 из 10% они относились к рецидивам в ЦНС.

Заключение. Необходимо отдельно рассматривать больных HGBL DH MYC/BCL2+HGBL TH, так как эта группа патогенетически связана с фолликулярной лимфомой. Группа HGBL DH MYC/BCL6 и HGBL NOS может быть представлена трансформацией лимфомы из клеток маргинальной зоны. Ввиду гетерогенности В-клеточной лимфомы высокой степени злокачественности «дабл-»/«трипл-хит» и неспецифицированной по клиническому течению, мутационному профилю, патогенезу и ответу на противоопухолевую терапию рационально применение таргетных препаратов, используемых в терапии ФЛ и ЛМЗ.

Кремнева Н. В., Дудина Г. А., Немыкин В. Н.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

ГБУЗ «МКНЦ имени А. С. Логинова» ДЗМ

Введение. С 2006 года широкая доступность антиретровирусной терапии привела к снижению заболеваемости, связанной со СПИДом, и увеличению продолжительности жизни. Лимфома Ходжкина не является СПИД-ассоциированным заболеванием, но у людей, живущих с ВИЧ, риск ее развития в 5–26 раз выше, чем у населения в целом того же возраста и пола.

Цель работы. Оценить клинические особенности течения лимфомы Ходжкина у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Представлены данные 85 пациентов с ВИЧ-инфекцией и лимфомой Ходжкина в возрасте от 20 до 74 лет, средний возраст больных составил 35 лет. В группе исследуемых пациентов преобладали мужчины — 58 (69%). Проведена ретроспективная оценка клинического течения и результатов лабораторных исследований у 85 больных с ВИЧ-инфекцией и лимфомой Ходжкина, которым проводились курсы лечения программной химиотерапией в отделении гематологии ГБУЗ «МКНЦ имени А.С. Логинова» ДЗМ с 2016 по 2020 г. Лечение проводилось по схемам программной химиотерапии согласно клиническим рекомендациям лечения лимфопролиферативных заболеваний: 4–6 курсов ABVD. Оценка результата лечения — после 4-го курса химиотерапии. В случае получения частичной ремиссии далее вторая линия терапии по протоколу DHAP. При получении полной ремиссии — гематологическое наблюдение. При сохраняющейся остаточной опухоли — лучевая терапия. В случае частичного ответа продолжение лечения BEACOPP-14, BEACOPP-escalated с последующей лучевой терапией. Таргетная терапия брентуксимабом ведотином проведена 3 пациентам. Двум выполнена АТСК. Всем без исключения больным назначалась АРТ одновременно с противоопухолевым лечением.

Результаты и обсуждение. У большинства пациентов (в 90% случаев) на момент госпитализации наблюдались «В»-симптомы. У троих пациентов наблюдался кожный зуд. Наличие экстранодальных поражений выявлено у 73 пациентов. У 22 пациентов в патологический процесс был вовлечен костный мозг. При PCR-диагностике ВЭБ-положительными оказались 80 (95%) пациентов. Уровень лимфоцитов $CD4^+$ до начала противоопухолевого лечения ЛХ составил в среднем 300 кл (от 112 до 600 кл), а определяемая вирусная нагрузка находилась в диапазоне от 600 до 100 000 копий/мл. После окончания ПХТ уровень лимфоцитов $CD4^+$ у 71 пациента повысился до 400 кл, в некоторых случаях до 700 кл, а вирусная нагрузка у тех же пациентов значительно снизилась до не определяемой при пороге чувствительности метода 25 копий/мл и ниже. За весь период наблюдения отмечалось 2 (2%) случая рецидива, 12 (14%) случаев резистентного течения ЛХ. Общая выживаемость у ВИЧ-положительных пациентов с лимфомой Ходжкина в течение 12 месяцев составила 86%. Пятилетняя выживаемость — 68%. При этом смерть от прогрессии заболевания зарегистрирована менее чем у 20%.

Заключение. Лечение ВИЧ-инфицированных пациентов с лимфомой Ходжкина стандартной полихимиотерапией на фоне одновременной АРТ с адекватной сопутствующей терапией дает обнадеживающие результаты общей выживаемости. Дальнейшее внедрение в лечение иммунодефицитных пациентов таргетной терапии с последующей аутотрансплантацией гемопоэтических клеток сделает эти результаты сопоставимыми с эффективностью терапии у ВИЧ-неинфицированных пациентов.

Кузнецов С. И.[1], Шестаков Е. А.[2], Гусаров В. Г.[2], Фатеев С. А.[2], Жибурт Е. Б.[2]

ПЕРЕЛИВАНИЕ КРОВИ В ГОСПИТАЛЕ COVID-19

[1]Самарская областная станция переливания крови, [2]ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Введение. Пандемия COVID-19 создала специфические вызовы как производственному, так и клиническому звену службы крови. Сбои в рекрутировании доноров и работе производственного звена службы крови, а также отсутствие плана работы в чрезвычайных ситуациях и гибкости в управлении запасами крови привели к дефициту компонентов крови в клиниках ряда других развитых стран.

Экспертное сообщество рекомендовало в период пандемии усилить ограничения переливания крови:

— сократить переливание эритроцитов пациентам без жизнеугрожающих симптомов,

— ограничить профилактическое переливание тромбоцитов,

— заменять плазму и криопреципитат концентратами протромбинового комплекса и фибриногена,

— в отсутствие универсальной плазмы группы АВ переливать плазму группы А,

— активнее использовать внутривенное железо, эритропоэтин, транексамовую кислоту и десмопрессин.

Цель работы. Выявить особенности трансфузионной терапии в госпитале COVID-19 Пироговского центра.

Материалы и методы. Изучили структуру реципиентов и гемотрансфузий в госпитале COVID-19. Результаты оценивали методами описательной статистики при уровне значимости 0,05.

Результаты и обсуждение. Переливание крови, которое в госпитале COVID-19 выполняли с 10 апреля по 1 июля 2020 года (13 недель), получил 61 (5,3%) пациент, в том числе:

— переливание эритроцитов и плазмы — 9 (0,8%),

— переливание эритроцитов и тромбоцитов — 5 (0,4%),

— переливание только эритроцитов — 35 (3,1%),

— переливание только плазмы — 12 (1,1%).

Всего пациенты с COVID-19 получили 268 компонентов крови (в среднем 4,4 на 1 реципиента), большинство которых были эритроцитами (n=158, 59% всех компонентов). Другие переливаемые компоненты: тромбоциты (n=11, 4%) и плазма (n=99, 37%). Всего в центре получили стационарное лечение 38 277 пациентов. Соответственно, вне госпиталя COVID-19 — 37 136 пациентов, среди которых 710 (1,9%) получили 2348 компонентов крови (в среднем 3,3 дозы на 1 пациента). Трансфузионных реакций не было. Чаще в других отделениях, вне госпиталя COVID-19 переливали эритроциты (n=1514, 65% всех компонентов). Другие переливаемые компоненты: тромбоциты (n=554, 24%) и плазма (n=280, 12%).

Заключение. В период работы госпиталя COVID-19 потребность Пироговского центра в компонентах донорской крови была полностью обеспечена.

В госпитале COVID-19 по сравнению с остальными отделениями:

— была выше доля реципиентов всех компонентов крови, эритроцитов и плазмы ($p < 0,01$);

— чаще переливали 4 дозы и 4–6 доз эритроцитов ($p < 0,01$), больше 11 доз эритроцитов не переливали;

— среди реципиентов эритроцитов доля лиц старше 60 лет на 42,4% превышает аналогичную долю среди остальных пациентов ($p < 0,01$);

— среди реципиентов плазмы значимо снижена доля лиц моложе 45 лет ($p < 0,05$).

Данные о потребности пациентов госпиталя COVID-19 в трансфузионной терапии могут быть использованы в качестве бенчмаркинга для планирования соответствующей работы.

Кузьмина Е. А., Челышева Е. Ю., Немченко И. С., Петрова А. Н., Быкова А. В., Гурьянова М. А., Шухов О. А., Степанова Е. А., Кохно А. В., Туркина А. Г.

ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ ПРИ ТЕРАПИИ АЛЛОСТЕРИЧЕСКИМ ИНГИБИТОРОМ BCR::ABL1-ТИРОЗИНКИНАЗЫ АСЦИМИНИБОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Развитие нейтропении и тромбоцитопении у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназ 1-го и 2-го поколения (ИТК1–2) — серьезная проблема, приводящая к перерывам в терапии, редукции доз ИТК, что снижает возможность достижения оптимального ответа. Причиной цитопении является как токсичность ИТК, так и отсутствие резервов здорового кроветворения. Возможность терапии новым аллостерическим ИТК-асциминибом, обладающим отличным от ИТК1–2 механизмом ингибирования BCR::ABL1-тирозинкиназы, в группе длительно получавших лечение ИТК больных является перспективным подходом.

Цель работы. Оценить степень и динамику нейтропении и тромбоцитопении у больных ХМЛ, получающих асциминиб после неудачи терапии ≥3 линий ИТК.

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2018 по 2021 г. 31 пациент с ХМЛ получал терапию асциминибом в рамках программы расширенного доступа (n=24) и клинических исследований (n=7). До назначения асциминиба пациенты получали от 3 до 6 линий терапии ИТК. Me длительности ХМЛ до начала лечения асциминибом составила 7 лет (диапазон 2–16 лет). Оценка эффективности лечения проводилась по данным ПЦР в реальном времени (достижение MO2 BCR::ABL1 ≤ 1%). Оценка степени (ст) нейтропении и тромбоцитопении проводилась по данным гемограммы каждые 3 мес. по критериям CTCAE.

Таблица 1

Характеристика гематологической токсичности у 31 пациента с ХМЛ, получавших асциминиб

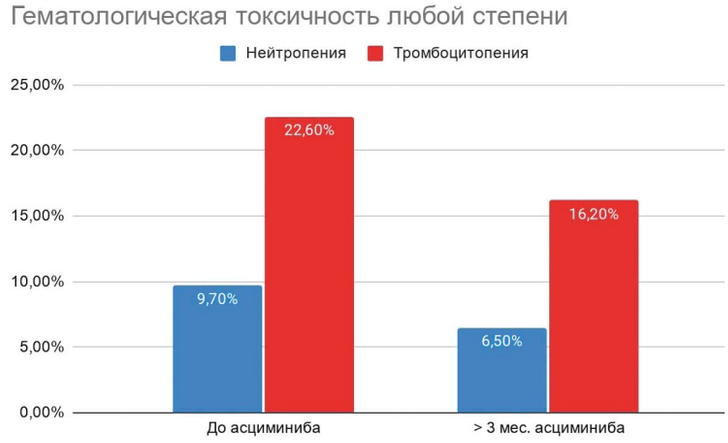
			Терапия до асциминиба				Терапия асциминибом				
№ пациента	Возраст, лет	Фаза ХМЛ	Число линий ИТК	Ответ на терапию на момент перевода на асциминиб	Степень нейтропении	Степени тромбоцитопении	Доза асциминиба, мг (мутации BCR::ABL)	Ответ на терапию после перевода на асциминиб	Степень нейтропении при последней оценке	Степень тромбоцитопении при последней оценке	Длительность терапии асциминибом, мес
1	73	ХФ	3	нет ГО	3	3	80	MO2	1	0	24
2	58	ХФ	3	ПГО	0	2	80	ЧЦО	0	1	30
3	60	ХФ	4	нет ГО	2	2	80	MO2	0	1	3
4	31	ХФ	3	MO2	0	1	80	MO2	0	1	30
5	58	ХФ	4	нет ГО	3	1	400 (мутация T315I)	ПГО	3	1	3
6	62	ФА	3	нет ГО	0	2	80	ПГО	0	2	6
7	70	ХФ	4	МинЦО	0	2	80	ПЦО	0	4 → 0	36
8	64	ХФ	6	нет ГО	0	0	80 (мутация G250E)	ПГО	0	3 → 0	24
9	47	ХФ	3	МЦО	0	0	400 (мутации E255, T315)	ГМО	3 → 0	0	18

МинЦО — минимальный цитогенетический ответ, МЦО — малый цитогенетический ответ, ЧЦО — частичный цитогенетический ответ, ПЦО — полный цитогенетический ответ, ГО — гематологический ответ, ПГО — полный гематологический ответ, MO2 — молекулярный ответ 2, ГМО — глубокий молекулярный ответ, ХФ — хроническая фаза, ФА — фаза акселерации

Результаты и обсуждение. Суммарно у 9 (29%) больных (8 с хронической фазой, 1 с фазой акселерации) отмечены гематологические НЯ на фоне приема асциминиба при медиане срока терапии 2 года (от 3 мес. до 3 лет) (табл.). На момент начала терапии асциминибом у 7 из 9 больных уже были гематологические НЯ после предыдущей терапии: у 3 — нейтропения 2–3-й степени (из них у 2 — в сочетании с тромбоцитопенией 1–3-й степени), у 4 — только тромбоцитопения 1–2-й степени. У 2 из 9 пациентов тромбоцитопения 3-й степени и нейтропения 3-й степени появились в первые 3 мес. терапии асциминибом и полностью разрешились после 7–10 дней перерывов; терапия была продолжена в полных дозах. На терапии асциминибом у 2 больных степень ранее имевшейся нейтропении уменьшилась до 0–1-й степени, у 1 — сохранялась на уровне 3-й степени. Степень тромбоцитопении снизилась до 0–1-й степени у 4 больных. В 2 случаях стало возможным отменить стимуляторы тромбоцитопоэза и гранулоцитопоэза, которые активно применялись до асциминиба. При последней оценке у 2 из 9 пациентов сохранялась нейтропения 1 и 3-й степени; тромбоцитопения 1-й степени — у 4 пациентов и 2-й степени — у 1 пациента (рис.). На фоне терапии асциминибом у 8 из 9 больных отмечено улучшение ответа: у 5 из 9 больных без ПГО он был получен; у 4 из 8 без МО2 — был достигнут МО2.

Заключение. Результаты анализа терапии асциминибом у больных ХМЛ с гематологической токсичностью, получавших ≥3 ИТК, свидетельствуют о безопасности и эффективности асциминиба в этой группе пациентов. Гематологические НЯ, нейтропения и тромбоцитопения выявлены у 29% больных ХМЛ. Никто из больных не прекратил лечение из-за гематологических НЯ, частота цитопении при длительной терапии постепенно снижается. У 4 из 8 пациентов достигнут оптимальный ответ (BCR::ABL1 ≤1%), что является предиктором длительной выживаемости.

Доля больных с гематологической токсичностью среди 31 пациента с ХМЛ, получавших асциминиб



Кузьмина Т. П., Давыдкин И. Л., Хайретдинов Р. К., Наумова К. В., Мордвинова Е. В.

НАРУШЕНИЯ ВАЗОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ ПО СХЕМЕ FCR

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

Введение. За последние десятилетия научный прогресс привел к увеличению продолжительности жизни пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), однако развитие побочных эффектов химиотерапии требуют тщательного рассмотрения. Эндотелиальная дисфункция (ЭД), возникающая в процессе химиотерапии, способствует ограничению кровотока и перфузии органов и предсказывает развитие сердечно-сосудистых событий.

Цель работы. Оценить состояние функции сосудистого эндотелия у пациентов с ХЛЛ на основании показателей лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ), уровня эндотелина-1 (ЭТ-1) и эффективность медикаментозной коррекции выявленных нарушений.

Материалы и методы. В проспективное исследование был включен 61 пациент с впервые выявленным ХЛЛ стадии В по Binet. Проводилась оценка микроциркуляторного русла (МЦР) с помощью методики ЛДФ анализатором «ЛАКК-ОП», оценивался уровень ЭТ-1 исходно (V1), после завершения 3 (V2) и 6 курсов (V3) полихимиотерапии (ПХТ) по схеме FCR. На V2 пациенты были разделены на группы: исследуемая (31 пациент), в которой обнаружены признаки развития эндотелиальной дисфункции после 3 курсов FCR и к лечению был добавлен эналаприл (5 мг 2 раза в сутки), и контрольная (30 пациентов) — без добавления эналаприла. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. У всех пациентов получено письменное информированное согласие.

Результаты и обсуждение. Уровень ЭТ-1 в группах статистически значимо не отличался на V1 и V2, снижаясь в динамике, при этом на V3 он составил 0,89±0,23 фмоль/мл в исследуемой группе и 1,7±0,31 фмоль/мл в группе контроля (p<0,001). Показатель средней величины перфузии (М) снижался в процессе ПХТ, а после добавления эналаприла в исследуемой группе отмечено повышение по сравнению с группой контроля (p<0,001). Коэффициент вариации микрокровотока (Kv) также снижался в процессе ПХТ, что на V3 более выражено в группе контроля (p<0,001). В таблице 1 обобщены и представлены основные параметры, полученные методом ЛДФ. Мы применили логистический регрессионный анализ для восстановления зависимости

Таблица 1. Показатели микроциркуляции, полученные методом лазерной допплеровской флоуметрии

№	Исследуемая группа, n=31	Группа контроля, n=30	p
М, пф.ед.			
V1	16,31±0,85	16,18±0,85	0,415
V2	14,33±0,64	14,67±0,86	0,100
V3	15,03±0,55	13,73±0,68	<0,001
Kv %			
V1	7,68±0,69	7,36±0,67	0,088
V2	6,85±0,69	6,84±0,65	0,953
V3	6,72±0,71	5,21±0,69	<0,001
Ан			
V1	0,63±0,01	0,63±0,01	0,994
V2	0,60±0,01	0,61±0,01	0,823
V3	0,60±0,01	0,60±0,01	0,994
Ам			
V1	0,54±0,04	0,55±0,03	0,525
V2	0,51±0,03	0,51±0,03	0,520
V3	0,50±0,03	0,47±0,03	<0,001
Аэ			
V1	0,60±0,02	0,61±0,02	0,159
V2	0,61±0,02	0,61±0,01	0,475
V3	0,61±0,01	0,64±0,01	<0,001
ИДП			
V1	35,41±1,78	35,68±1,51	0,845
V2	32,77±1,76	32,30±1,48	0,260
V3	32,88±1,75	30,91±1,49	<0,001
РКК			
V1	127,70±4,56	127,50±4,98	0,828
V2	132,60±4,24	131,98±4,39	0,734
V3	135,55±2,68	137,20±2,14	0,029
Sm			
V1	4,91±0,83	4,98±0,24	0,516
V2	4,01±0,83	3,96±0,43	0,712
V3	3,93±0,24	3,50±0,43	<0,001
I			
V1	35,38±2,01	35,86±1,07	0,374
V2	29,97±1,45	30,31±1,94	0,337
V3	27,03±1,05	25,16±1,55	<0,001

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения M±SD, p — значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах. Сокращения: М — показатель микроциркуляции, Kv — коэффициент вариации микрокровотока, Аэ, Ан, Ам — нормированные значения амплитуд колебаний микрокровотока, связанные с эндотелиальной, нейрогенной и миогенной регуляциями, ИДП — индекс дыхательной пробы, РКК — резерв кровотока, Sm — индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке, I — индекс удельного потребления кислорода в ткани, V1, 2, 3 — визит 1, 2, 3.

ЭТ-1 на V3 от данных ЛДФ на V2 (табл. 2). Согласно построенным матмоделям протективными факторами для развития ЭД являются высокие значения показателя М2 с ОШ=0,10 (95%ДИ: 0,01–0,83), p=0,033; Kv с ОШ=0,24 (95%ДИ: 0,07–0,80), p=0,020; мощности нейрогенных колебаний (Ан) ОШ=0,43 (95%ДИ: 0,21–0,86), p=0,018 и Sm с ОШ=0,04 (95%ДИ: 0,003–0,46), p=0,010 и существенный вклад в предотвращение ЭД вносит назначение эналаприла.

Заключение. Уровень ЭТ-1 в комплексе с М и Kv являются маркерами эндотелиальной дисфункции. Изменение показателей М, Kv, Ан и Sm на V2 прогнозирует развитие эндотелиальной дисфункции на V3. Эналаприл оказывает эндотелиопротективное действие у пациентов с ХЛЛ в процессе ПХТ.

Таблица 2. Показатели ЛДФ на V2 при развитии и отсутствии развития ЭД на V3 у больных исследуемой группы

	Эндотелиальная дисфункция		p
	Нет M±SD	есть M±SD	
M 2	14,50±0,43	14,35±0,98	0,015
Kv 2	7,01±0,61	6,63±0,73	0,009
Ап 2	0,525±0,011	0,518±0,016	0,023
Ам 2	0,416±0,043	0,429±0,035	0,219
Аэ 2	0,520±0,020	0,528±0,018	0,067
ИДП 2	32,77±1,70	32,29±1,38	0,045
РКК 2	133,00±4,10	131,90±4,91	0,447
Sm 2	4,06±0,30	3,81±0,37	0,004
I 2	29,36±1,68	30,39±1,33	0,072

Примечание. Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения M±SD, p — значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах. Сокращения: М — показатель микроциркуляции, Kv — коэффициент вариации микрокровотока, Аэ, Ан, Ам — нормированные значения амплитуд колебаний микрокровотока, связанные с эндотелиальной, нейрогенной и миогенной регуляциями, ИДП — индекс дыхательной пробы, РКК — резерв кровотока, Sm — индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке, I — индекс удельного потребления кислорода в ткани.

Куксина Е. В., Хичева Г. А., Купряшов А. А.

ТРАНСФУЗИИ ЭРИТРОЦИТОВ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИМ ПАЦИЕНТАМ

НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева, Москва

Введение. Применение компонентов донорской крови является достаточно объективным показателем качества кардиохирургической помощи. Определение причин трансфузий должно позволить выявить и устранить слабые места существующей клинической практики.

Цель работы. Выявление факторов, приводящих к трансфузиям, в рамках оценки качества оказываемой медицинской помощи пациентам кардиохирургического профиля.

Материалы и методы. В исследование включены 384 взрослых пациента, последовательно перенесших операции на сердце в течение марта – апреля 2021 г. Анализировалась потребность и причины трансфузий эритроцитов. В качестве причин трансфузий рассматривались: дооперационная анемия (концентрация гемоглобина до операции менее 130 г/л), кровотечение (объем кровопотери более 20% ОЦК либо использование гемостатических компонентов крови), гемоделюция, анемия воспаления, острое повреждение почек. У одного больного было возможно наличие нескольких причин.

Результаты и обсуждение. Переливание эритроцитов было произведено 61 пациенту. Доля больных, потребовавших переливания эритроцитов, среди общего числа оперированных составила 15,9%. Трансфузионный индекс был равен 2,8 дозы, тотальный трансфузионный индекс — 0,45 дозы. Одна – две дозы были перелиты 40 (65,6%) больным, от 3 до 5 доз — 17 (27,9%) больным, от 6 до 10 — 4 (6,6%) больным. Одному (1,6%) больному было перелито 37 доз эритроцитной взвеси. Структура вмешательств у больных, потребовавших трансфузий эритроцитов, представлена изолированными операциями на клапанах — 25 (41%) больных, аортокоронарным шунтированием — 19 (31,1%) больных, сочетанные вмешательства на клапанах и коронарных артериях — 8 (13,1%) больных, операции на восходящей аорте — 7 (11,4%) больных, прочие — 2 (3,3%) больных. Повторные операции выполнены 9 пациентам. Кровопотеря составила 650 [500–1200] мл, у 22 (36,7%) пациентов осуществлялась реинфузия аутоэритроцитов. Четверо (6,6%) были реоперированы по причине хирургических осложнений. Дооперационная анемия стала причиной трансфузий эритроцитов у 43 (69,9%) пациентов, 31 (72,1%) из которых требовал 1–2 доз, анемия воспаления — у 38 (61,3%) пациентов, кровопотеря — у 23 (38,3%) больных, 12 (52%) из которых требовали от 3 до 5 доз эритроцитной взвеси, острое почечное повреждение — у 5 (8,1%) пациентов, гемоделюция — у троих (4,9%), которая требовала у всех более 3 доз эритроцитной взвеси.

Заключение. Несмотря на низкий удельный вес больных, требовавших трансфузий эритроцитов, более 70% из них перенесли рутинные вмешательства. Пусковыми факторами для большинства трансфузий явились дооперационная анемия и кровопотеря, что обращает внимание на необходимость дополнительных усилий по их предупреждению на всех этапах лечения. Развитие у пациентов острого почечного повреждения требует своевременного обсуждения применения препаратов для стимуляции эритропоэза.

Кулемина О. В.[1], Сиордия Н. Т.[1], Яковлева Ю. С.[2], Лазорко Н. С.[3], Сбитякова Е. И.[3], Вирц Ю. В.[3], Точеная Е. Н.[1], Алексеева Ю. А.[1], Матвиенко Ю. Д.[4], Ломаиа Е. Г.[4]

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ – ДАННЫЕ ОДНОГО ЦЕНТРА

[1]ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, отделение химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ № 2, [2]НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, гематологическое отделение, [3]ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, КДЦ, [4]ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, НИО иммуноонкологии НИЦ персонализированной онкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины»

Введение. Длительность жизни пациентов с истинной полицитемией (ИП) ниже общепопуляционной. Основными причинами смерти являются тромбогеморрагические осложнения. Достижение целевого уровня гематокрита <45% является основной задачей в терапии ИП. Препаратами первой линии терапии при ИП являются интерфероны (ИФН) и гидроксимочевина (ГМ).

Цель работы. Оценка эффективности терапии ИФН и ГМ.

Материалы и методы. Под наблюдением находятся n=79 пациентов с ИП, мужчин 37 (47%). Медиана возраста на момент диагноза 62 (17–87) года. Пациентов >60 лет было 44 (56%). До постановки диагноза 32 (41%) пациента имели 44 эпизода тромбозов. Признаки высокого риска тромбозов (возраст >60 лет и/или тромбозы в анамнезе) имели 57 (72%) пациентов. Кроме того, анамнез сердечно-сосудистых заболеваний имели 49 (62%) пациентов. На момент постановки диагноза 46 (58%) больных испытывали хотя бы один из общих симптомов болезни. Клинико-лабораторные показатели в дебюте заболевания представлены в таблице.

Результаты и обсуждение. В качестве 1-й линии терапии только гемоэксфузии, ГМ или ИФН получали соответственно 9 (11%), 65 (82%) и 5 (6%) пациентов. Медиана возраста на терапии ГМ составила 63 (25–87) года. При длительности терапии ГМ >3 мес. стабильный контроль гематокрита не удалось достигнуть у 23/64 (36%) пациентов. При этом 62/65 (95%) получали ГМ в дозах 500–1500 мг.

Хотя бы один эпизод токсичности ГМ наблюдался у 22/65 (34%) пациентов. При медиане наблюдения 28 (1–104) мес. терапию ГМ на последнем визите продолжали 56/65 (86%). Непереносимость терапии ГМ была зарегистрирована у 17/65 (26%). Отмена ГМ в связи с негематологической токсичностью — 12/17 (70%): токсико-аллергический дерматит 3-й степени — 5/12 (42%), боль в животе 3-й степени — 6/12 (50%), трофические язвы на коже — 1/12 (8%). Отмена ГМ в связи с развитием гематологической токсичности в виде тромбоцитопении 3-й степени — 3/17 (18%). Смена ГМ на терапию 2-й линии (ИФН) — 8/65 (12%). Достижения целевого гематокрита на терапии ИФН в 1-й линии — у 4/5 (80%), во второй линии — 5/8 (66%). Медиана возраста на терапии ИФН в 1-й линии составила 31 (17–38) лет, во 2-й линии — 53 (28–61) года. При медиане наблюдения 20 (0,6–41) мес. терапию ИФН в качестве 1-й линии на последнем визите продолжают 3/5 (60%). Причины отмены ИФН: 1/2 (50%) — отсутствие контроля тромбоцитоза в сочетании с непереносимостью в виде плохо купирующегося гриппоподобного синдрома, 1/2 (50%) — отмена на фоне длительного ПГО. Развитие тромботических осложнений на фоне циторедуктивной терапии — 7/70 (10%): на ГМ — 6/70 (9%), на ИФН — 1/70 (1%) при медиане времени от начала терапии до тромбоза 30 (15–85) мес. При этом 5/7 (71%) пациентов на ГМ уже имели тромботический анамнез до постановки диагноза.

Заключение. Стабильный контроль гематокрита на терапии ГМ был достигнут только у 64% пациентов, при этом ни один из пациентов не получал терапию ГМ ≥ 2000 мг/сут. В качестве 1-й линии проводилась терапия ИФН преимущественно молодым пациентам. Частота отмены терапии в связи с нежелательными явлениями у пациентов на ГМ и ИФН оказалась сопоставима. Тромботические осложнения, возникшие на фоне проводимой циторедуктивной терапии, в большинстве случаев носили характер ретромбозов.

Таблица. Клинико-лабораторные изменения при постановке диагноза у пациентов с ИП

Характеристика		Показатель
Уровень гемоглобина, медиана (г/л)	Все	170 (71–225)
	М	172 (71–225)
	Ж	166 (100–210)
Уровень гематокрита, медиана (%)	Все	53 (26–65)
	М	54 (26–64)
	Ж	52 (35–65)
Уровень эритроцитов, медиана ($x10^{12}$/л)	Все	6,5 (4–10)
	М	6,3 (4–8)
	Ж	6 (5–10)
Уровень тромбоцитов, медиана ($x10^9$/л)		624 (143–2321)
Уровень лейкоцитов, медиана ($x10^9$/л)		12 (5–29)
Пальпаторные размеры селезенки, медиана (см)		2,5 (1–8)
Доля пациентов с пальпируемой спленомегалией, n=(%)		8 (10)

Кумукова И. Б., Трахтман П. Е., Балашов Д. Н.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ИЗЛЕЧЕНИЕ SARS-COV-2-ПНЕВМОНИИ У ПАЦИЕНТА ПОСЛЕ АЛОГЕННОЙ ТГСК В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПЛАЗМЫ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ

ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Пациенты после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) имеют тяжелый приобретенный иммунодефицит, связанный как с самой трансплантацией, так и с необходимостью применения иммуносупрессивной терапии для профилактики и лечения реакции «трансплантат против хозяина». В связи с этим пациенты после ТГСК могут иметь более тяжелое и атипичное течение COVID-19-инфекции. Лечение таких пациентов сложное из-за неспособности развивать патоген-специфический иммунный ответ, что может стать предиктором плохого прогноза.

Цель работы. Демонстрация успешного опыта лечения SARS-CoV-2-пневмонии с применением плазмы реконвалесцентов.

Материалы и методы. Описание клинического случая лечения SARS-CoV-2-пневмонии плазмой реконвалесцентов у пациента детского возраста после алло-ТГСК.

Результаты и обсуждение. SARS-CoV-2 был обнаружен при рутинном вирусологическом мониторинге в мазке из ротоглотки без каких-либо клинических симптомов у 9-месячной девочки с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом через 3 месяца (+99 дней) после гаплоидентичной ТГСК с применением метода TCRαβ+ и CD19+ деплеции трансплантата. На тот момент для лечения кишечной оРТПХ (2-я степень поражения нижних отделов ЖКТ) пациентка получала терапию буденосонидом и этанерцептом. Терапия будесонидом была прекращена. На 144-е сутки на фоне иммуносупрессивной терапии (метилпреднизолон 1 мг/кг) по поводу реактивации оРТПХ (III стадия: кожа — 2 ст., ЖКТ — 3 ст.) у ребенка появился сухой кашель, одышка, SaO_2=86%. Компьютерная томография выявила полисегментарную двустороннюю вирусную пневмонию с участками «матового стекла», поражающую 60% легких. SARS-CoV-2 обнаруживался в мазке из ротоглотки. У пациента отсутствовали Т- и В-лимфоциты и определялась агамма-глобулинемия. Для лечения вирусной пневмонии пациенту были назначены тоцилизумаб (10 мг/кг), внутривенный иммуноглобулин (5 г), антибиотикотерапия (пиперациллин/тазобактам). В +146-й день пациенту проведена первая трансфузия свежезамороженной плазмы (СЗП, 10 мл/кг), полученной от донора-реконвалесцента SARS-CoV-2 (титр антител к SARS-CoV-2Ab 1:160). Через 14 дней выявлено улучшение клинического состояния больной и положительная динамика поражения легких (менее 25%, в стадии текущего разрешения). В дальнейшем было выполнено 2 трансфузии СЗП, полученных от разных доноров-реконвалесцентов (титры антител к SARS-CoV-2Ab — 1:160 и 1:80), что привело к полному клиническому и рентгенологическому выздоровлению. Через 5 дней после последней трансфузии СЗП были обнаружены антитела IgG, специфичные к SARS-CoV-2 в сыворотке пациента, при полном отсутствии В-лимфоцитов и отсутствии синтеза эндогенных иммуноглобулинов. Кроме того, Т-лимфоциты, специфичные к SARS-CoV-2, не были обнаружены через 90 дней после первоначального обнаружения вируса.

Заключение. Терапия плазмой реконвалесцентов является одним из возможных и эффективных методов лечения COVID-19 у пациентов с иммунодефицитом и отсутствием перспектив на формирование адаптивного иммунного ответа.

Кумукова И. Б., Трахтман П. Е., Старостин Н. Н.

УНИВЕРСАЛЬНАЯ РЕДУКЦИЯ ПАТОГЕНОВ В КОМПОНЕНТАХ ДОНОРСКОЙ КРОВИ – БЛИЖАЙШАЯ ПЕРСПЕКТИВА

ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. Технологии редукции патогенов (ТРП) активно используются в рутинной клинической практике для обеспечения безопасности трансфузий. На сегодня ТРП являются единственным методом, обеспечивающим полную инфекционную безопасность компонентов донорской крови. Более того, использование ТРП позволяет увеличить срок хранения тромбоцитов до 7 дней, а также применять донорскую плазму для клинических целей без ее карантинизации.

Цель работы. Представление данных ретроспективного анализа результатов клинического исследования трансфузий патоген-редуцированных эритроцитных взвесей.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, принимавших участие в исследовании трансфузий патоген-редуцированных эритроцитных взвесей.

Результаты и обсуждение. Ранее мы опубликовали результаты нашего клинического исследования, которое включало определение показателей качества и клиническое использование эритроцитных взвесей, полученных из патоген-редуцированной цельной крови у детей с различными онкологическими и гематологическими заболеваниями. Проведя ретроспективный анализ историй болезни, мы обнаружили, что два пациента в течение одного интервала между блоками химиотерапии получали исключительно патоген-редуцированные компоненты крови, а именно: патоген-редуцированные плазму, концентрат тромбоцитов и эритроцитную взвесь. Все компоненты крови были обработаны ТРП, действие которой основано на комбинированном эффекте рибофлавина и ультрафиолета (Mirasol PRT; Terumo BCT, Lakewood, CO, USA). Характеристики пациентов и количество трансфузий в интервале между блоками химиотерапии представлены в таблице 1. Пациенты получали поддерживающую трансфузионную терапию в соответствии с протоколом учреждения в стандартных дозировках (для эритроцитов — 10 мл/кг, FFP — 15 мл/кг, PLT — 5 мл/кг). Средняя продолжительность трансфузионно-зависимого периода (количество дней от первой до последней трансфузии) у этих пациентов составляло 4 ± 1 (3–5) день, а средний интервал между блоками химиотерапии составлял 24,5 ± 5 (21–28) дня. Все переливания были эффективными (табл. 2) и не сопровождались посттрансфузионными реакциями и осложнениями.

Заключение. На основании полученных данных мы полагаем, что применение универсальной редукции патогенов в донорских компонентах крови может быть использовано в клинической практике. Однако для определения эффективности и безопасности этого подхода необходимы клинические испытания. Мы планируем провести клиническое исследование переливания продуктов крови с пониженным содержанием патогенов по сравнению со стандартной практикой переливания у детей с онкологическими и злокачественными гематологическими заболеваниями, чтобы определить клиническую и экономическую эффективность этого подхода.

Таблица 1. Характеристики пациентов и трансфузий

	Пол	Возраст, годы	Вес, кг	Диагноз	Кол-во трансфузий ЭВ	Кол-во трансфузий КТ	Кол-во трансфузий СЗП	Трансфузионно-зависимый период, дни	Количество дней между блоками химиотерапии, дни
Пациент 1	мужской	1	8	Нефробластома	1	3	2	5	28
Пациент 2	мужской	4	16	Рабдоидная опухоль	1	3	1	7	21

Таблица 2. Эффективность трансфузий

Эффективность трансфузий ЭВ						
	Концентрация гемоглобина до трансфузии, г/л	Концентрация гемоглобина после трансфузии г/л	Прирост гемоглобина, г/л	Гематокрит до трансфузии, %	Гематокрит после трансфуии, %	Прирост гематокрита, %
Пациент 1	80	93	13	22,7	26,3	3,6
Пациент 2	77	104	27	22,2	29,5	7,3
Эффективность трансфузий КТ						
	Кол-во тромбоцитов до трансфузии, x10⁹/л		Кол-во тромбоцитов после трансфузии, x10⁹/л		Прирост тромбоцитов, x10⁹/л	
Пациент 1	5; 11; 27;		34; 27; 49;		22,3±6,5	
Пациент 2	17; 20; 15		45; 47; 54		31,3 ±6,6	
Эффективность трансфузий СЗП						
	Фибриноген до трансфузии, г/л	Фибриноген после трансфузии, г/л	Прирост фибриногена, г/л	ПВ до трансфузии, секунды	ПВ после трансфузии, секунды	Снижение ПВ, секунды
Пациент 1	1; 1,15;	2,15; 1,9;	0,95±0,3	22; 18,2;	18,6; 16,1;	2,75±1
Пациент 2	1,5	2,5	1	15	13,8	1,2
	ТВ до трансфузии, секунды	ТВ после трансфузии, секунды	Снижение ТВ, секунды	АЧТВ до трансфузии, секунды	АЧТВ после трансфузии, секунды	Снижение АЧТВ, секунды
Пациент 1	36,1; 31,2;	31,2; 30,1	3±2,7	47,7; 42,6;	42,6; 35;	6,25±1,6
Пациент 2	27,6	25,6	2	38,5	37,5	1

ЭВ — эритроцитная взвесь; КТ — концентрат тромбоцитов; СЗП — свежезамороженная плазма; ПВ — протромбиновое время; ТВ — тромбиновое время; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время.

Куневич Е. О., Мартынкевич И. С., Волошин С. В.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ МУТАЦИЙ ГЕНА EZH2 ПРИ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЕ

ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»

Введение. EZH2 — ген, кодирующий одноименную гистонметилтрансферазу, определяет ключевую роль в формировании зародышевых центров лимфатических фолликулов. Входит в состав рекомбинантного комплекса PRC2, который относится к клеточной системе эпигенетической регуляции транскрипции. Фермент непосредственно блокирует транскрипцию генов, ограничивающих пролиферацию и способствующих выходу В-клеток из реакций зародышевого центра. Мутации гена EZH2 встречаются с частотой 25–30% у больных фолликулярными лимфомами (ФЛ) и связаны с усилением ферментативной активности. Мутации вызывают аберрантное триметилирование лизина в положении 27 гистона 3 (H3K27me3), а распространение метки H3K27me3 по целевым локусам приводит к эпигенетическому подавлению экспрессии генов и сохранению фенотипа, характерного для клеток зародышевого центра. Разработанный недавно пероральный селективный ингибитор EZH2 (таземетостат) продемонстрировал высокую эффективность как в исследованиях *in vitro*, так и в рамках клинических исследований. Все вышеизложенное позволяет считать мутации гена EZH2 возможным предиктором эффективности стандартной иммунохимиотерапии и одной из основных мишеней терапевтического воздействия у больных ФЛ.

Цель работы. Оценка распространенности и прогностического значения мутаций гена EZH2, ее влияние на эффективность терапии и выживаемость больных ФЛ.

Материалы и методы. Проспективное обсервационное исследование с участием 110 пациентов старше 18 лет с морфологически подтвержденной ФЛ. В независимости от статуса мутации EZH2 (секвенирование 16 и 18 экзонов) все пациенты будут получать стандартные режимы иммунохимиотерапии с включением анти-CD20-моноклональных антител. Безрецидивная и беспрогрессивная выживаемость определена в качестве первичных точек исследования. В качестве вторичных конечных точек исследования будут оцениваться общая выживаемость, общий процент ответов на лечение и продолжительность ответа.

Результаты и обсуждение. В настоящий момент в исследование включен 81 пациент, средний возраст составил 56±4,18 года, соотношение М:Ж — 1:2,8. В 70% была диагностирована ФЛ лимфома 2 цитологического типа, у 76% пациентов отмечалась IV стадия заболевания. По данным стандартной цитогенетики, в 22% случаев выявлена 1 хромосомная аномалия (n=20). Молекулярная генетика оценена у 16 пациентов: транслокации, затрагивающие ген BCL2, отмечены у 35% пациентов, изменения гена BCL6 не выявлены, TP53/del17p отмечена у 10% пациентов. Мутации гена EZH2 оценены у 10 пациентов, у всех отмечено отсутствие мутаций.

Заключение. Исследование позволит оценить частоту встречаемости мутаций гена EZH2 при ФЛ и ее влияние на особенности клинического течения заболевания. Результаты исследования продемонстрируют различия в эффективности терапии

ФЛ таргетными лекарственными препаратами и стандартными программами лечения. В итоге это позволит разработать генетическую стратификацию больных ФЛ на основании молекулярных критериев прогноза течения заболевания.

Куркина Н. В., Скоробогатова Л. Н., Хохлова Л. Н.

СОЛИТАРНЫЕ ПЛАЗМОЦИТОМЫ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ (ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ)

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», Саранск, Россия

Введение. Множественная миелома (ММ) — злокачественное заболевание системы крови, которое характеризуется опухолевой пролиферацией плазматических клеток, сопровождается костными деструкциями, компрессионными переломами позвонков, нередко с компрессией спинного мозга и развитием дисфункции тазовых органов. При данном заболевании, особенно рецидивирующем течении процесса, часто отмечается формирование мягкотканных компонентов в различных отделах костной системы (костная плазмоцитома) и поражение мягких тканей (экстраоссальная форма). Нередко это сопровождается атипичным течением ММ, определенными трудностями при диагностике.

Цель работы. Рассмотрение клинических форм мягкотканных компонентов при ММ и специфической диагностики плазмоцитом.

Материалы и методы. Проводился анализ амбулаторных карт пациентов с мягкотканными компонентами ММ. Рассматривали клинические формы плазмоцитомы при первичной диагностике и рецидивирующем течении ММ, эффективные методы диагностики.

Результаты и обсуждение. В исследуемой группе пациентов преобладали мужчины — 7 человек против 4 женщин. Медиана возраста составляет 64 года. II стадия отмечалась в 63,6% (7 человек), III стадия — в 36,4%. Только у 2 пациентов в дебюте имелись оссалгии в плоских костях, преобладала локальная симптоматика (чувствительные и двигательные нарушения, экзофтальм). Чаще выявлялись костные формы плазмоцитомы с опухолевым ростом из позвонков и грудной клетки, преимущественно в грудине; также отмечалось поражение глазницы (в 2 случаях), верхней челюсти и ребер. У одного больного выявлен деструктивный процесс в шейном отделе позвоночника с прорастанием мягкотканного компонента в просвет спинномозгового канала и сдавлением спинного мозга. При рецидивирующем течении у 2 пациентов отмечались множественные поражения костей (первичный очаг локализован в грудине, позже сформировались солитарные очаги в верхней челюсти и позвоночнике). Отсутствие специфичных для множественной миеломы изменений по результатам лабораторных обследований часто приводило к отсроченной диагностике. Паранеопластическая анемия и секреция парапротеина (по данным иммунохимического исследования) диагностировалась только в 54,4% случаев, плазмоклеточная инфильтрация костного мозга выявлена лишь у 9 больных. Нарушений функции почек не отмечалось, уровень кальция — в пределах нормы. Пункционная биопсия и цитологическое исследование экстраоссальных плазмоцитом подтверждало опухолевое поражение мягких тканей плазматическими клетками. Компьютерная томография (КТ) и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяли оценить локализацию процесса, характер, глубину опухолевого поражения.

Заключение. Солитарная плазмоцитома с поражением позвоночника и грудной клетки встречается гораздо чаще, а внекостные формы сопровождаются преимущественным поражением мягких тканей головы и шеи. При прогрессировании заболевания и рецидивирующем течении множественной миеломы могут развиваться дополнительные солитарные очаги. Наиболее информативными являются инструментальные методы диагностики (КТ и МРТ), цитологическое исследование пунктата внекостных плазмоцитом.

Куркина Н. В., Горшенина Е. И., Чегодаева Л. В.

ОСТРАЯ ПЕРЕМЕЖАЮЩАЯСЯ ПОРФИРИЯ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРОЯВЛЕНИЯ И ТЕЧЕНИЯ СЕМЕЙНЫХ СЛУЧАЕВ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», Саранск, Россия

Введение. Острая перемежающаяся порфирия (ОПП) — редкое заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу, характеризующееся избыточным накоплением и выведением порфиринов и их предшественников. Реализация латентного носительства гена и появление характерной симптоматики обусловлены не только наличием мутации генов, но и воздействием экзогенных и/или эндогенных триггеров. В качестве порфириногенов рассматриваются бактериальная и вирусная инфекция, длительная гипогликемия, алкоголизация, инсоляция, стресс, прием некоторых лекарств, хирургическое вмешательство, гормональные изменения у женщин. Поэтому своевременная постановка правильного диагноза и назначение гемина (Нормосанг) позволяет предотвратить необратимые изменения нервной системы и психические расстройства, а также улучшает качество жизни пациентов.

Цель работы. Рассмотреть семейные случаи ОПП, оценить эффективность специфической терапии.

Материалы и методы. Рассмотрены клинические случаи семейной формы ОПП. Изучены особенности проявления заболевания в дебюте, наличие характерных триггеров у каждого из членов семьи. Проведено сравнение тяжести клинических проявлений болезни и эффективность терапии гемином (Нормосанг).

Результаты и обсуждение. Под наблюдением гематолога находятся родные сестра (1992 г.р.) и брат (1981 г.р.) с ОПП. При изучении анамнеза жизни прослеживается характерная наследственность заболевания (у мамы после вторых родов развился парез нижних конечностей, лечилась у невролога с диагнозом рассеянный склероз, цереброспинальная форма, тетрапарез с нарушением функции тазовых органов; умерла в возрасте 46 лет, диагноз ОПП не был верифицирован). Симптомы заболевания у сестры дебютировали раньше, в 14-летнем возрасте, во время очередной менструации. Отмечалась картина кишечной непроходимости, бурый цвет мочи. По экстренным показаниям произведена лапаротомия и ревизия брюшной полости. После хирургического вмешательства отмечался вялый тетрапарез, усиление абдоминальных болей. Учитывая отягощенную наследственность и клинические проявления, для подтверждения диагноза был назначен анализ мочи на дельта-АЛК — уровень значительно увеличен до 288 мг/л. Для купирования приступа ОПП проведена углеводная нагрузка концентрированным раствором глюкозы и плазмаферез, с положительным эффектом. В связи с частыми приступами ОПП (каждые 3–4 месяца) назначена терапия гемином (Нормосанг) 3 мг/кг (препарат вводился 3-кратно) и рекомендована овариосупрессия. С 2015 г. приступов ОПП не было. У брата дебют заболевания (абдоминальная и неврологическая симптоматика, выделение мочи бурого цвета) отмечался в возрасте 35 лет после злоупотребления алкоголем. Ввиду отказа от обследований специфическая диагностика осуществлена только после 4-го приступа ОПП (дельта-АЛК 106,7 мг/л, порфобилиноген 201,6 мг/л). После патогенетической терапии (Нормосанг) симптомы редуцировали, приступы не повторялись.

Заключение. В клинической картине ОПП преобладает неврологическая, абдоминальная и вегетативно-сосудистая симптоматика, типичные порфириногены. Патогенетическая терапия способствует длительному клиническому ответу и отсутствию необратимых изменений нервной системы.

Куртов И. В.[1], Хайретдинов Р. К.[2], Кривова С. П.[2], Черенова С. Г.[1], Куртова А. И.[3], Давыдкин И. Л.[2]

ФАКТОРЫ РИСКА И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ПРИ РЕЦИДИВАХ ТРОМБОЗОВ

[1]Клиники ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России, [2]ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России, [3]ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Введение. В настоящее время длительный прием непрямых антикоагулянтов, новых пероральных антикоагулянтов является выбором у пациентов с доказанной тромбофилией для профилактики и лечения венозных тромбозов. В ряде случаев у пациентов случаются рецидивы тромбозов даже на фоне адекватной антикоагулянтной терапии или терапии антиагрегантами, например при уровне международного нормализованного отношения 2,0–3,0 на фоне варфарина. В данной ситуации необходимо рассмотреть вопрос о дальнейшей тактике лечения данных больных.

Цель работы. Выявить дополнительные факторы риска рецидивов тромбозов и возможность коррекции терапии.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 12 человек с доказанной наследственной или мультигенной тромбофилией. У всех больных в анамнезе были тромбозы глубоких вен нижних конечностей, мезентериальные тромбозы, тромбоэмболии легочной артерии. Возраст больных составил 39,2 года. Из них 4 человека с гетерозиготной мутацией Лейден, 3 человека с гетерозиготной мутацией протромбина, 1 человек с дефицитом протеина С, 2 человека с избытком VIII фактора свертывания крови, 2 человека с эссенциальной тромбоцитемией. Семейный анамнез тромбозов удалось выявить у 3 человек. Все пациенты получали терапию оральными антикоагулянтами в адекватных терапевтических дозировках: 8 человек принимали варфарин (средний уровень МНО — 2,3), 2 человека — ривароксабан в суточной дозе 20мг, 2 человека апиксабан в суточной дозе 5 мг. Сроки приема антикоагулянтов 4,1 года.

Результаты и обсуждение. У всех пациентов наступили повторные тромботические события: у 7 человек — тромбоз глубоких вен нижних конечностей, у 3 пациентов — тромбоз подключичной вены и большой подкожной вены бедра, у 2 пациентов острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу. При дообследовании системы гемостаза были выявлены дополнительные факторы, ранее у пациентов не диагностированные: антифосфолипидный синдром у 1 пациента, избыток гомоцистеина у 3 пациентов, избыток фактора VIII у 4 пациентов, избыток фактора Виллебранда у 4 пациентов, избыток ингибитора активатора плазминогена 1-го типа у 2 пациентов, у 4 пациентов выявлена гиперагрегация тромбоцитов. У 9 пациентов были выявлены сочетанные изменения системы гемостаза. С учетом полученных результатов в качестве дополнительных методов лечения применялись: плазмаферез при избытке прокоагулянтов или при выявлении антифосфолипидных антител, дополнительное назначение сочетания антиагрегантов при ишемическом инсульте, фолиевая кислота в повышенных дозах при гипергомоцистеинемии, усиление циторедуктивной терапии у пациентов с эссенциальной тромбоцитемией, замена варфарина на новые оральные антикоагулянты.

Заключение. Таким образом, прием антикоагулянтов, в том числе и новых препаратов, не исключает рецидивы тромбоэмболических осложнений. При тромбозах на фоне антикоагулянтной терапии необходим поиск дополнительных факторов риска данных состояний. Коррекция терапии необходима и зависит от выявленных нарушений.

Кюрегян К. К.[1], Асади Мобархан Ф. А.[2], Исаева О. В.[1], Потемкин И. А.[1], Муллин Е. В.[2], Кичатова В. С.[1], Михайлов М. И.[1]

НАПРЯЖЕННОСТЬ ПОПУЛЯЦИОННОГО ИММУНИТЕТА К ГЕПАТИТУ В СРЕДИ УСЛОВНО ЗДОРОВОГО НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

[1]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, [2]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»

Введение. В Российской Федерации вакцинация новорожденных против гепатита В проводится с 1998 года. Это привело к значительному снижению заболеваемости острым гепатитом В и интенсивности циркуляции вируса гепатита В. Однако данные по напряженности иммунитета к гепатиту В остаются ограниченными.

Цель работы. Определение доли лиц с поствакцинальным и постинфекционным иммунитетом среди условно здорового населения регионов страны с разным уровнем заболеваемости гепатитом В.

Материалы и методы. Сыворотки крови условно здорового населения Москвы (1020), Якутии (1072), Тывы (1064) и Хабаровского края (473) из 8 возрастных групп — 1–9, 10–14, 15–19, 20–29, 30–39, 40–49, 50–59 и 60 лет и старше тестировали на анти-HBs и анти-HBc методом иммуноферментного анализа с тест-системами производства АО «Вектор-Бест».

Результаты и обсуждение. Частота выявления анти-HBs среди детей в возрасте до 10 лет варьировала от 56,3% в Якутии до 27,3% в Москве. В этой же возрастной группе частота анти-HBc составила от 10 до 18% в зависимости от региона. Среди детей и подростков от 10 до 19 лет отмечены более низкие показатели детекции анти-HBs: от 10,8% в Якутии до 46,5% в Якутии. В более старших возрастных группах частота выявления анти-HBs возрастает до 36,6–61,1% в зависимости от региона, но уже сопряжена с выявлением анти-HBc в тех же образцах, что указывает на наличие постинфекционного иммунитета. В Тыве, Якутии и Хабаровском крае частота выявлена анти-HBc превышает 30%, начиная с возрастной группы 30–39 лет и старше, достигая пика (более 45–60%) среди лиц в возрасте 60 лет и старше. В Москве показатели выявления анти-HBc достигали пика (25%) среди лиц старше 60 лет, в остальных возрастных группах этот показатель варьировал от 15,7% (20–29 лет) до 23% (50–59 лет).

Заключение. Наличие иммунитета к гепатиту В является важным показателем как для потенциальных доноров крови, так и для реципиентов, обеспечивая эпидемиологическое благополучие по данной инфекции. Полученные результаты свидетельствуют о недостаточно высоких показателях гуморального иммунитета к гепатиту В в обследованных когортах условно здорового населения.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, номер проекта ID-20-15-00148.

Лазарева Е. Ю., Павленко С. В., Горбова И. В.

ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДОНОРСКОЙ ПЛАЗМЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ COVID-19

ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы

Введение. Во всех видах донорской плазмы в процессе заготовки сохраняются значимые для процесса воспаления компоненты, такие как: фибронектин (Фн), альфа 2-макроглобулин (альфа2-Мг), Adamts 13, антитромбин III (Ат III). В антиковидной

плазме (АКП), помимо вышеперечисленных компонентов, имеются вируснейтрализующие иммунные антитела к SARS-CoV-2. Влияние всех компонентов донорской плазмы на процесс воспаления у больных COVID-19 на данный момент является малоизученной проблемой.

Цель работы. Определить влияние компонентов различных видов донорской плазмы на воспалительный процесс при COVID-19.

Материалы и методы. В исследование вошли 50 больных с коронавирусной инфекцией (COVID-19), двусторонней полисегментарной пневмонией, находившихся на лечении с сентября по декабрь 2020 года. Все пациенты получали стандартную терапию, согласно Временным методическим рекомендациям по лечению новой коронавирусной инфекции Минздрава России. АКП выполнены 38 пациентам (30 — с благоприятным исходом заболевания и 8 — с летальным исходом). Свежезамороженная карантинизированная плазма (СЗП) перелита 12 пациентам. Для более доступного понимания проблемы исследование было разделено на две части. В первой части исследования оценивали изменения биохимических, иммунных, клинико-инструментальных показателей пациентов в динамике до и после трансфузии. Отдельно оценивался показатель напряженности гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 у доноров АКП и у всех пациентов в динамике до и после трансфузии. Во второй части исследования изучалась динамика изменений показателей изучаемых компонентов донорской плазмы с оценкой их корреляционных взаимосвязей между биохимическими и иммунными показателями крови пациентов до и после трансфузии. На основании проведенных исследований был выделен наиболее значимый компонент донорской плазмы, влияющий на воспалительный процесс при COVID-19.

Результаты и обсуждение. После трансфузии АКП и СЗП увеличивался показатель напряженности гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 с нормализацией клинико-инструментальных показателей и снижением значений показателей реактантов острой фазы воспаления. Показатели Adamts 13, Ат III, Фн у больных находились в пределах референсных значений. Значение показателя альфа 2-Мг было снижено или находилось ниже референсного значения. После трансфузии любого вида донорской плазмы все эти показатели увеличивались. Последовательно изучались корреляционные взаимосвязи между реактантами острой фазы воспаления, альфа 2-макроглобулином и другими компонентами до и после трансфузии любым видом донорской плазмы. В результате этого были выявлены взаимосвязи разной степени выраженности с показателем альфа 2-макроглобулина.

Заключение. В лечении больных COVID-19 может использоваться как АКП, так и СЗП. Использование карантинизированной СЗП снижает риск передачи гемотрансмиссивных инфекций и затраты на заготовку антиковидной донорской плазмы. Необходимо дальше продолжить изучение альфа2-Мг у больных COVID-19, рассмотреть возможность использования его как препарата крови в лечении этих пациентов.

Лазарева О. В.[1], Челышева Е. Ю.[1], Виноградова О. Ю.[2], Ломайя Э. Г.[3], Куликовский А. А.[1], Куликовский Д. А.[4], Бахтина В. И.[5], Бурнашева Е. В.[6], Волкова С. А.[7], Володичева Е. М.[8], Гаврилова Л. В.[9], Глонина Н. Н.[10], Голенков А. К.[11], Журавков А. В.[12], Клиточенко Т. Ю.[13], Козьмина М. Н.[14], Константинова Т. С.[15], Косинова М. В.[16], Кучма Г. Б.[15], Лучинин А. С.[17], Лямкина А. С.[18], Напсо Л. И.[16], Сафуанова Г. Ш.[19], Сендерова О. М.[20], Скатова В. С.[21], Федорова Е. Ю.[15], Чагорова Т. В.[22], Шутылев А. А.[15], Куликов С. М.[1], Туркина А. Г.[1]

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА 18-ЛЕТНЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ (ХМЛ) В СУБЪЕКТАХ РФ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, [3]ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, [4]РНИМУ им. Н.И. Пирогова, [5]Красноярская краевая клиническая больница, [6]Клиника Ростовского ГМУ, [7]Нижегородская ОКБ, [8]Тульская ОКБ, [9]Республиканская клиническая больница № 4 РМ, [10]КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1», [11]МОНИКИ, [12]ОКБ № 1, [13]ВОД, [14]Поликлиника № 2, [15]ОКБ, [16]ККБ, [17]НИИ гематологии и переливания крови, [18]ГКБ № 2, [19]РКБ, [20]ИОБК, [21]БОКБ, [22]ПОД

Введение. Результаты длительного наблюдения за пациентами ХМЛ крайне актуальны при обсуждении вопросов качества оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями системы крови. Особый интерес представляют данные, полученные в клинической практике.

Цель работы. Проанализировать общую выживаемость (ОВ) и причины смерти больных ХМЛ, получавших лечение в субъектах РФ в рамках наблюдательного неинтервенционного исследования более 18 лет.

Материалы и методы. Анализируемая когорта составила 678 пациентов из 35 субъектов РФ (критерии включения международного исследования ELN OSP EUTOS) с диагнозом Ph+/BCR-ABL+ ХМЛ, установленным в 2002–2006 гг., терапия иматинибом ≤6 месяцев с момента установления диагноза. Медиана возраста (Me) составила 47 (18–81) лет, 47% мужчины. Хроническая фаза (ХФ) ХМЛ — у 631 (93%) пациента, у 41 (6%) — фаза акселерации (ФА), у 6 (1%) — бластный криз (БК). Распределение пациентов по году установления диагноза: 2002 — 16, 2003 — 41, 2004 — 56, 2005 — 223, 2006 — 342. Обновление данных: VI.2021 для 209 пациентов; 2020 — 100 пациентам, в 2019 — 39 пациентам, для 330 — ранее 2018 года. Для 14 пациентов отсутствует дата последнего контакта (в том числе о смерти). Статистический анализ выполнен с помощью пакета SAS 9.4 и включил 661 пациента.

Результаты и обсуждение. Me срока наблюдения составила 226 (1–232) мес. Лечение ИТК-2 и последующими линиями терапии получали 164 (25%) пациента. Жив 331 (50%) пациент из анализируемой когорты, у 218 (66%) из них получен глубокий молекулярный ответ (МО4), 183 (55%) — МО5, из них 46 (21%) проходили лечение в г. Москве. Вторые опухоли выявлены у 8 (2%) больных из 331. За 18 лет наблюдения ОВ составила 63% (ДИ95% 58–65%, рис. 1). Наиболее полные данные были предоставлены московскими клиниками. Сравнение: 18-летняя ОВ пациентов, получавших лечение в г. Москве (2 центра, 113 пациентов) и в других регионах (32 центра, 548 пациентов), составила 75% (в Москве) и 60% (в регионах), p=0,0030 соответственно. Умерло в анализируемой когорте (661 пациент) 35% (233) больных. Из 233 пациентов 112 (48%) смертей были вызваны прогрессией ХМЛ до ФА и БК (вкл. некомплаентных больных); 3 (1,5%) погибли от инфекционных осложнений после алло-ТГСК, для 50 (21,5%) причины смерти остались невыясненными. Смерть от сопутствующих заболеваний зафиксирована у 68 (29%) больных: ишемическая болезнь сердца/инфаркт миокарда/сердечная недостаточность — 42, ишемический инсульт — 10, вторые опухоли у 10 (4%), несчастные случаи — 1, цирроз печени — 2, ОРВИ, осложненные пневмонией, — 2, 1 погиб от COVID-19. Не обнаружено статистически

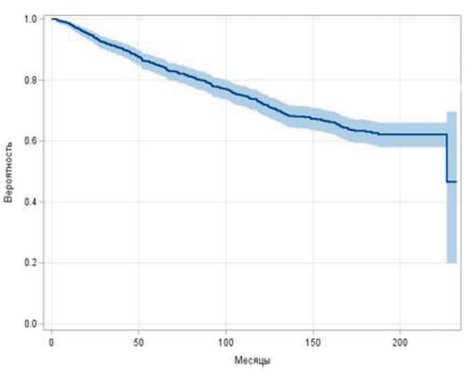


Рисунок 1. Общая выживаемость пациентов ХМЛ (18 лет), по результатам наблюдательного многоцентрового исследования в 35 субъектах РФ.

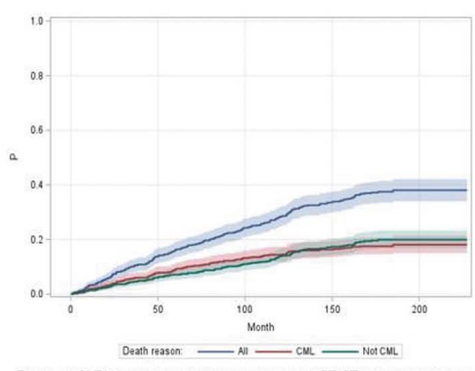


Рисунок 2. Вероятность смерти пациентов с ХМЛ от всех причин (синяя линяя), от причин, связанных с прогрессии ХМЛ (красная линия), и от других причин, в том числе неизвестных (зеленая линия).

достоверных различий в оценках вероятности смерти от ХМЛ и от других причин (рис. 2).

Заключение. Результаты многоцентрового исследования OSP EUTOS (35 субъектов РФ) позволяют представить долговременные сроки наблюдения пациентов ХМЛ, а также сделать организационно-методические выводы и рекомендации, направленные на совершенствование качества оказания помощи профильным пациентам в субъектах РФ.

Левченко О. К., Хоменя Е. А., Коробкова А. А., Джулакян У. Л., Паровичникова Е. Н., Менделеева Л. П.

ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ АККРЕДИТАЦИИ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ ГЕМАТОЛОГИЯ НА БАЗЕ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. С 2021 года в соответствии с Федеральным законом от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», приказом Минздрава России от 2 июня 2016 г. № 334н «Об утверждении Положения об аккредитации специалистов» на базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России ежемесячно проводится первичная специализированная аккредитация специалистов по гематологии.

Цель работы. Описание работы методического аккредитационно-симуляционного центра.

Материалы и методы. За период с марта по ноябрь 2021 года аккредитовано 40 специалистов, из них 12 после первичной переподготовки, остальные после окончания ординатуры. Двое аккредитуемых — иностранные граждане (Беларусь и Азербайджан), 24 аккредитуемых — приезжие из разных регионов (Краснодарский, Приморский, Пермский края; Тамбовская, Тульская, Пензенская, Нижегородская, Самарская области; Татарстан, Кабардино-Балкарская Республика).

Результаты и обсуждение. Все аккредитуемые последовательно проходили тестирование и практико-ориентированный этап, который включал в себя выполнение практических навыков и решение ситуационных задач. Трое аккредитуемых из 40 прошли аккредитацию лишь со второй попытки. Основными проблемами при прохождении аккредитации являлись недостаточная подготовка к тестированию, поспешное и неполное выполнение практических навыков. Банк тестовых заданий по гематологии в настоящее время насчитывает около 3500 тестов, ежедневно происходит его пополнение за счет заданий, прошедших экспертизу. Практические навыки по специальности гематология оцениваются путем последовательного выполнения пяти станций: «определение группы крови», «люмбальная пункция», «базовая сердечно-легочная реанимация», «экстренная медицинская помощь» и «внутривенная инъекция». В последующем планируется расширение практических навыков. Пятая станция будет определяться рандомно: «внутривенная инъекция» или «биологическая проба», или «проба на совместимость», или «трепанобиопсия».

Заключение. В настоящее время аккредитационная площадка ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России насчитывает десятки успешно прошедших аккредитацию по специальности гематология, таким образом увеличивая рост специалистов в данной области и повышая качество медицинской помощи.

Левченко О. К., Хоменя Е. А., Бойко Н. В., Джулакян У. Л., Гапонова Т. В., Менделеева Л. П., Паровичникова Е. Н.

ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ АККРЕДИТАЦИИ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Согласно приказу Минздрава России от 2 июня 2016 г. № 334н «Об утверждении Положения об аккредитации специалистов» на базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России ежемесячно проводится первичная специализированная аккредитация (ПСА) специалистов по специальности трансфузиология.

Цель работы. Анализ работы методического аккредитационно-симуляционного центра ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Материалы и методы. За период с марта по ноябрь 2021 года аккредитовано 19 специалистов, прошедших первичную переподготовку. Все аккредитуемые — граждане Российской Федерации, среди них приезжие из разных регионов (Ставропольский край, Карачаево-Черкесская Республика, Калужская, Тульская, Липецкая области).

Результаты и обсуждение. ПСА по специальности трансфузиология включает в себя прохождение тестирования и сдачу практических навыков. Решение ситуационных задач по трансфузиологии не проводится. Учитывая сложившуюся эпидемиологическую обстановку, первый этап проводился с использованием дистанционных технологий. Основными проблемами при прохождении этапов являлись недостаточная подготовка к тестированию: трое специалистов были вынуждены пересдавать тестирование, в основном это было обусловлено недостаточной подготовкой, а также изменениями в нормативно-правовой базе по трансфузиологии в 2021 году. Учитывая последнее, в настоящее время постоянно проводится экспертная оценка банка тестовых заданий. При прохождении практических навыков наибольшие затруднения представляла станция оказания экстренной медицинской помощи, с помощью которой оценивались знания специалиста по пропедевтике внутренних болезней, выполнению диагностики лечения в ургентных ситуациях, оказанию первой помощи.

Заключение. Таким образом, на базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России проводится регулярная аккредитация врачей-трансфузиологов, позволяющая подготовить перспективных специалистов и улучшить качество медицинской помощи.

Левченко О. К., Коробкова А. А., Джулакян У. Л., Троицкая В. В., Менделева Л. П., Паровичникова Е. Н.

ОБУЧЕНИЕ СПЕЦИАЛИСТОВ В УСЛОВИЯХ МЕТОДИЧЕСКОГО АККРЕДИТАЦИОННО-СИМУЛЯЦИОННОГО ЦЕНТРА ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Работа специалиста с пациентом не всегда полностью безопасна и включает возможность нарушения врачебной деонтологии, неправильно выполненной манипуляции. В связи с этим в настоящее время активно развивается подготовка врачей в симулированных условиях.

Цель работы. Проанализировать значимость симуляторов в процессе обучения специалистов по гематологии и трансфузиологии.

Материалы и методы. В симуляционном центре на базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России за 2021 год было

успешно обучено и оценено более 85 специалистов, вступающих в профессию гематология или трансфузиология. В перечень навыков вошли: трепанобиопсия, люмбальная пункция, определение групп крови, проба на совместимость, экстренная медицинская помощь, базовая сердечно-легочная реанимация.

Результаты и обсуждение. Огромный теоретический фундамент по специальностям «гематология» и «трансфузиология» и его практическое применение требует при обучении врачей многократной отработки навыков (количественный вопрос как раз и диктует необходимость применения специальных манекенов и симуляторов), приобретения определенного мастерства при проведении манипуляций. «Искусственный пациент» предоставляет прекрасную возможность для объективной оценки навыков врача. Благодаря выводу на экран компьютера данных о действиях аккредитуемого, к примеру о глубине и частоте компрессий при оказании экстренной медицинской помощи, вероятность неадекватного и необъективного оценивания сводится практически к нулю. Преимущество обучения в симулированных условиях: прекрасная возможность отработки навыков почти до автоматизма, искоренение вечного спора с религиозными структурами, сокращение поисков учебных ситуаций на людях. Психологически будущему врачу гораздо легче провести первые манипуляции на искусственном материале, отработать теоретические и практические нюансы процедуры, основной набор действий, понять и осознать структуру процесса. Манекен идеален для соединения теории с начальной практикой и, что немаловажно, инфекционно малоопасен. При этом один манекен способен симулировать несколько ситуаций, что позволяет, не меняя «пациента», опробовать наиболее распространенные ситуации, приобрести, закрепить и расширить определенные компетенции.

Заключение. Систематизация знаний специалиста и объективная их оценка возможны с помощью системы поэтапного изучения материала на манекенах и симуляторах и его отработки в условиях методического аккредитационно-симуляционного центра.

Лепик К. В.[1], Михайлова Н. Б.[1], Федорова Л. В.[1], Кондакова Е. В.[1], Цветкова Л. А.[1], Лепик Е. Е.[1], Волков Н. П.[1], Бейнарович А. В.[1], Стельмах Л. В.[1], Демченкова М. В.[2], Смыкова О. Г.[1], Коцелябина П. В.[1], Моисеев И. С.[1], Байков В. В.[1], Кулагин А. Д.[1]

ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИММУНОТЕРАПИИ НИВОЛУМАБОМ В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНОЙ И РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ КЛАССИЧЕСКОЙ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА: ОПЫТ 5-ЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

[1]НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, [2]ГБУЗ «Областной онкологический диспансер»

Введение. Внедрение PD-1 ингибитора ниволумаба (ниво) в клиническую практику значительно улучшило результаты лечения пациентов с резистентной и рецидивирующей (р/р) классической лимфомой Ходжкина (кЛХ). Однако проблемы адекватной оценки ответа, продолжительности терапии, прогностических факторов длительности ремиссии и стратегии лечения в случае резистентности сохраняют свою актуальность. Данный ретроспективный анализ суммирует опыт 5-летнего применения ниволумаба в крупнейшей российской популяции пациентов.

Цель работы. Оценка долгосрочных результатов применения ниво и анализ стратегии лечения пациентов после остановки лечения либо в случае развития резистентности.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 116 пациентов, получавших ниволумаб в дозе 3 мг/кг 1 раз в 2 недели. Ответ на терапию оценивался посредством ПЭТ/КТ всего тела согласно критериям LYRIC.

Результаты и обсуждение. Медиана наблюдения на момент анализа составила 60,3 месяца. Характеристики группы представлены в таблице. Объективный ответ констатирован у 67% пациентов, структура лучшего ответа: 34% полный (ПО), 33% частичный, 5% стабилизация, 9% прогрессирование, 20% неопределенный ответ (НО) по критериям LYRIC. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) составила 92,3% (95% ДИ 85,1–96,1%), 5-летняя беспрогрессивная выживаемость (БПВ) — 24,7% (95% ДИ 15,2–35,4%; медиана 19,1 мес.). Ключевыми факторами благоприятного прогноза в отношении БПВ являлись достижение ПО после 3 месяцев терапии (p<0,001), отсутствие экстранодальных очагов (p<0,001) на момент начала терапии. В программу остановки терапии были включены 23 пациента с ПО. В данной подгруппе 4-летняя ОВ составила 100%, 4-летняя БПВ — 55%. При повторном назначении терапии ниво объективный ответ отмечен у 8/11 пациентов с рецидивом после остановки лечения, у 3/11 отмечался НО. В общей группе дополнительная терапия была назначена 98 (84,5%) пациентам, среди них в 87,7% случаев режимы последующей терапии включали ингибиторы PD-1. Алло-ТГСК выполнена у 26 (22,4%) пациентов. На момент анализа 17 (14,6%) пациентов были живы в ремиссии без назначения дополнительной терапии.

Заключение. Анализ долговременных результатов применения ниволумаба демонстрирует благоприятный прогноз пациентов с р/р кЛХ. В значительном числе случаев у пациентов отмечаются признаки псевдопрогрессирования, что подчеркивает необходимость пересмотра стандартных критериев оценки рентгенологического ответа. В рамках анализа выявлены значимые клинические прогностические факторы. Исследование демонстрирует возможность остановки терапии с длительным сохранением ответа и эффективность повторного назначения ниволумаба в случае рецидива заболевания после остановки лечения. Иммунотерапия ингибиторами PD-1 и аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток являются ключевыми компонентами лечения пациентов, резистентных к монотерапии ниволумабом.

Таблица. Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование

Параметр	Все пациенты (n=116)
Возраст, медиана	33
Пол муж/жен	56/60
Гистологический вариант кЛХ, n (%) Нодулярный склероз Смешанно-клеточный вариант Богатый лимфоцитами Лимфоидное истощение	96 (82,3%) 12 (10,3%) 4 (3,4%) 3 (2,6%)
Число предшествующих линий терапии, медиана (диапазон)	5 (3–8)
Предшествующая терапия, n (%) Ауто-ТГСК Брентуксимаб ведотин Ауто-ТГСК + брентуксимаб ведотин Только химиотерапия	 11 (9,5%) 29 (25%) 33 (28,4%) 43 (37%)
B-симптомы на момент терапии ниво, n (%)	71 (61,2%)
Экстранодальные очаги на момент ниво, n (%)	84 (72,4%)

Лепков С. В.[1], Тумян Г. С.[2], Суборцева И. Н.[3], Коломийцев О. А.[2], Кокосадзе Н. В.[4], Бобрик Е. Н.[5], Захаров О. Д.[6], Благова М. Н.[6], Лазарев И. Е.[7], Борисовская С. В.[8], Иващенко Р. А.[8], Савкина К. В.[8], Мануйлова О. О.[8], Шустова Н. С.[8], Купрышина Н. А.[3], Эттингер О. А.[1], Семенова А. А.[2], Никитин И. Г.[1]

ГЕПАТИТ С-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЛИМФОМЫ МАРГИНАЛЬНОЙ ЗОНЫ И COVID-19: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ИСХОД

[1]Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, [2]НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, [3]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [4]НМИЦ онкологии им. П.А. Герцена, [5]Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, кафедра онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, [6]ГБУЗ «ГКБ № 40 ДЗМ», [7]Городской гематологический центр при больнице им. С.П.Боткина, [8]ГКБ им. В.М. Буянова

Введение. К настоящему времени накопилось достаточно данных, которые убедительно демонстрируют, что наличие злокачественного новообразования гемопоэтической природы значительно ухудшает течение и прогноз новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Было показано, что большое значение для исхода COVID-19 имеет вариант заболевания, тип противоопухолевого лечения и этап его проведения. Нам представляется актуальной и малоизученной проблемой анализ течения COVID-19 у больных с другой вирусной инфекцией, в частности вирусным гепатитом С и ассоциированной с ней неходжкинской лимфомой.

Цель работы. Оценить частоту и влияние COVID-19 на течение и исход больных с гепатит-С-ассоциированной лимфомой маргинальной зоны (HCV+MZL).

Материалы и методы. В исследование были включены 45 больных с HCV+MZL, которые в качестве первой опции лечения лимфомы получали противовирусную терапию. 18 пациентам (группа 1) проводилась вирусостатическая терапия (без интерферона) на основе софосбувира и даклатосвир/лидипасвира. Продолжительность терапии колебалась от 6 до 10 мес. (медиана 7,8 мес.). 27 больных (группа 2) получала терапию интерфероном (INF) и рибаверином в среднем на протяжении 24 мес. (12–36 мес.). Клиническая характеристика больных в группах 1 и 2 значимо не различалась: медиана возраста составила 43 года и 48 лет, 49 и 59% больных в группах были мужчинами, 63 и 74% соответственно имели распространенные III–IV стадии заболевания. Единственное отличие касалось более частого определения спленической HCV+MZL в группе 1 (50 и 30% соответственно).

Результаты и обсуждение. У больных группы 1 (без INF-лечения) за время пандемии короновирусная инфекция была диагностирована в 8 случаях, еще у 2 при плановом обследовании выявлен высокий титр антител к COVID-19 (всего 10 из 18 больных — 60%). Возраст заболевших колебался от 33 до 58 лет. 7 пациентов (33%) из-за тяжести респираторного синдрома, объема поражения легочной ткани и сопутствующих заболеваний были госпитализированы сроком от 10 до 23 дней (медиана 14 дней). Один больной 47 лет умер на 5-е сутки на фоне нарастающей дыхательной недостаточности. У больных HCV+MZL, получавших лечение INF (группа 2), за время пандемии коронавирусная инфекция была диагностирована в 2 случаях и еще у 1 был выявлен высокий титр антител к COVID-19 (всего 3 из 27 — 11%). Возраст заболевших 47 и 76 лет. У обеих больных инфекция COVID-19 развилась на фоне рецидива HCV+MZL, потребовавшей назначения ритуксимаба. Одна больная из-за тяжести респираторного синдрома, объема поражения легочной ткани была госпитализирована и умерла на 7-е сутки на фоне нарастающей дыхательной недостаточности. Таким образом, частота инфицирования COVID-19 60 и 11% соответственно по группам ($p>0,001$), при этом у 33 и 4% ($p>0,05$) соответственно определялось среднее и тяжелое течение инфекционного процесса.

Заключение. Больные с гепатит-С-ассоциированными лимфомами имеют высокий риск заболеваемости и тяжелого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19. В условиях пандемии терапия альфа-интерфероном у этой категории больных является наиболее безопасной и предпочтительной опцией лечения.

Лесниченко И. Ф., Капустин С. И., Кострома И. И., Грицаев С. В.

СОДЕРЖАНИЕ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ ММП-2 И ММП-9 В КОСТНОМ МОЗГЕ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»

Введение. Исследование матриксных металлопротеиназ (ММП), в частности ММП-2 и -9, представляет интерес для гематологов в связи с ролью этих ферментов в процессах роста, инвазии и метастазирования опухоли. Тем не менее вопрос о вовлечении ММП в лейкозогенез множественной миеломы (ММ) окончательно не решен. Вместе с тем возрастающее количество лекарственных препаратов, используемых для лечения больных ММ, и соответствующее увеличение числа их комбинаций определяет актуальность поиска новых предикторов, совокупность которых позволяет корректно спрогнозировать течение заболевания и обосновано выбрать интенсивность и вид лечебного пособия.

Цель работы. Мониторинг уровня ММП-2 и -9 в плазме костного мозга (КМ) и периферической крови (ПК) больных ММ для выделения показателя, последующее динамическое изучение которого может выявить сопряженность содержания ММП с эффективностью аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Материалы и методы. Для решения поставленной цели было проведено исследование содержания ММП-2 и -9 в плазме аспирата КМ (ПАКМ) и ПК. Биологический материал заготавливали за 2–3 дня до инициации режима мобилизации и после выполнения ауто-ТГСК. Уровень ММП-2 и -9 определяли с помощью соответствующих иммуноферментных тест-систем (R&D Systems, USA). Достоверность различий между показателями оценивали методом Манна – Уитни, а корреляцию — методом Спирмена.

Результаты и обсуждение. Проанализированы результаты обследования 71 больного ММ. В группе «до заготовки трансплантата» содержание МПП-2 и -9 в ПАКМ было изучено у 23 и 40 больных соответственно, а в группе «после ауто-ТГСК» — у 10 и 31 больного соответственно. Динамика уровня ММП-9 в ПК была проанализирована у 20 больных в период, предшествующий заготовке трансплантата. Медиана длительности периода от проведения ауто-ТГСК до заготовки биообразцов составила 100 дней (от 30 до 270 дней). Содержание ММП-2 и ММП-9 было обнаружено в биологических средах всех больных. Значимое изменение выявлено только для содержания ММП-9 в ПАКМ: 4,088±0,546 нг/мл до заготовки трансплантата и 5,729±0,725 нг/мл после ауто-ТГСК: $p=0,045$. Напротив, различие в уровне ММП-2 в исследуемых точках было не значимым: 11,680±0,746 и 10,920±1,643 нг/мл соответственно; $p=0,983$. Также не было установлено корреляции между содержанием ММП-9 в ПАКМ и ПК: $r=0,390$, $p=0,109$.

Заключение. Результаты пилотного исследования дают основание сосредоточится на исследовании уровня ММП-9 в ПАКМ больных ММ, динамическое изменение которого может быть сопряжено с глубиной ответа и длительность периода без прогрессии после ауто-ТГСК.

Липатов И. С., Тезиков Ю. В.

СТРАТИФИКАЦИЯ БЕРЕМЕННЫХ ПО СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ НОВОЙ SARS-COV-2-ИНФЕКЦИИ ПО ДИНАМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНО-ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. Проблема COVID-19 (С19) приобрела планетарное значение, в связи с чем поиск информативных критериев тяжести заболевания, определяющей тактику ведения пациентов, является своевременным. Процессы гестационной адаптации связаны с активацией сосудистого эндотелия и формированием гиперкоагуляционного статуса, что, несомненно, подвергается трансформации при присоединении С19. Оценка эндотелиально-гемостазиологической дисфункции (ЭГД) у беременных с С19 позволит выделить маркеры степени тяжести инфекционного процесса.

Цель работы. Разработка патогенетически обоснованных критериев степени тяжести С19 у беременных.

Материалы и методы. Обследованы 106 беременных с С19 в III триместре гестации без сопутствующей патологии: I группа — 43 пациентки с легким течением С19; II — 35 со среднетяжелым течением; III — 28 с тяжелым течением. Контролем служили 30 здоровых беременных. В крови беременных определялись: циркулирующие эндотелиальные клетки (ЦЭК, по Н.Н. Петрищеву (2001)), индекс цитотоксичности антиэндотелиальных антител (ИЦ АЭАТ, техника перекрестной пробы с моноцитами), фибронектин (ФН, метод ИФА), максимальная амплитуда агрегации тромбоцитов с коллагеном (МААТ), объем тромбоцитов (Tv), фракция незрелых тромбоцитов (Тн). Применялись методы дескриптивной статистики (M(SD)), корреляционного и ROC-анализов, расчет чувствительности (Se) и специфичности (Sp).

Результаты и обсуждение. Исследованные показатели соответственно легкой, среднетяжелой и тяжелой степени тяжести С19 контролю составили (M(SD)): ЦЭК (кл/100 мкл) — 33(5), 45(4), 58(6), 24(3); ИЦ АЭАТ (%) — 22(4,5), 35(6,3), 78(9,1), 10(3,1); ФН (мкг/мл) — 382(24), 469(27), 559(32), 305(21); МААТ (%) — 51,2(3,1), 60,7(3,4), 69,8(3,9), 43,4(2,7); Tv (фл) — 8,16(0,29), 8,92(0,33), 9,94(0,35); 7,46(0,25); Тн (%) — 3,5(1,2), 4,9(1,4), 5,4(1,5), 2,9(1,1). Корреляционный анализ объективизировал значение каждого параметра в оценке тяжести течения инфекционного процесса: сильная положительная связь показана для ЦЭК и ФН (k 0,83 и 0,89, p<0,001), средней силы — для ИЦ АЭАТ и МААТ (k 0,71 и 0,62, p<0,01), слабая для Tv и Тн (k 0,33 и 0,31, p<0,01). Пороговые значения наиболее значимых показателей для ранней диагностики тяжелого течения С19 составили: ЦЭК>49 (AUC=0,915, ОШ=4,86 (95%ДИ 1,52–9,78), p<0,001), что свидетельствует об «отличном» качестве диагностики; ФН>496 (AUC=0,843, ОШ=3,24 (95%ДИ 1,26–7,15), p<0,001), что соответствует «очень хорошему» качеству информативности. Основные операционные характеристики клинической эпидемиологии для маркеров ЦЭК и ФН составили: Se — 88,1% и 83,5%, Sp — 82,3% и 79,6% — соответственно. Выделение данных маркеров объясняется тем, что эндотелиоциты при С19 повреждаются путем апоптоза, при этом освобождающийся ФН является универсальным маркером гиперкоагуляции.

Заключение. Динамическая оценка маркеров ЭДГ — ЦЭК и ФН у беременных с С19 является высокоинформативной и позволяет стратифицировать беременных по степени тяжести С19.

Лобанова Т. И., Усикова Е. В., Воробьев В. И., Капланов К. Д., Ульянова М. А., Кобзев Ю.Н. , Птушкин В. В.

КОМБИНАЦИЯ ВЕНЕТОКЛАКСА И ГИПОМЕТИЛИРУЮЩИХ АГЕНТОВ ПРИ ПЕРВИЧНЫХ И ВТОРИЧНЫХ ОМЛ

ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы

Введение. Исследования I–III фаз продемонстрировали сочетание высокой эффективности и приемлемой токсичности комбинаций гипометилирующих агентов (HMA) и венетоклакса (VEN) в первой линии терапии острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) в старшей возрастной группе. Это способствовало изучению эффективности комбинаций HMA+VEN в терапии рецидивов и резистентных (Р/Р) форм ОМЛ, а также в случаях трансформации ХМПЗ/МДС в ОМЛ.

Цель работы. Оценка эффективности и показателей выживаемости у пациентов с ОМЛ в рутинной практике.

Материалы и методы. С октября 2017 г. по декабрь 2021 г. терапию VEN+HMA (DAC/AZA) получили 33 пациента с ОМЛ, 14 (42%) мужчин и 20 (58%) женщин, медиана возраста — 60 лет (23–83 года). В 14/33 (42%) случаях режим назначен при Р/Р ОМЛ и в 20/33 (61%) — в качестве индукционной терапии. У 10/33 (30%) ОМЛ развился из МДС, у 1(3%) диагностирован одномоментно с ХЛЛ и у 1 (3%) являлся трансформацией истинной полицитемии. Молекулярно-генетическое исследование выполнено 23/33 (69,69%), мутация FLT3-ITD определена у 5/23 (21,73%). Цитогенетическое исследование выполнено 32/33 (96,96%) пациентам, хромосомные аберрации определены у 18/32 (56,25%). Комплексный кариотип — 9,37% (3/32), моносомия 7 — 15,62% (5/32), трисомия 8 — 15,62% (5/32).

Результаты и обсуждение. Полная ремиссия и полная ремиссия с неполным восстановлением достигнуты у 24 (72,72%) пациентов. В группе первичного ОМЛ ремиссии констатированы в 16/20 (80%), в группе вторичного — 8/12 (67%) (p=0,3). Минимальная остаточная болезнь (МОБ) методом проточной ИФТ определена у 18 (54,54%) пациентов, при этом МОБ-негативность констатирована в 78,8% (у 14 из 18 пациентов) случаев, МОБ позитивный статус в 22,2% (у 4 из 18

График 1. Общая выживаемость в группе (n=34)

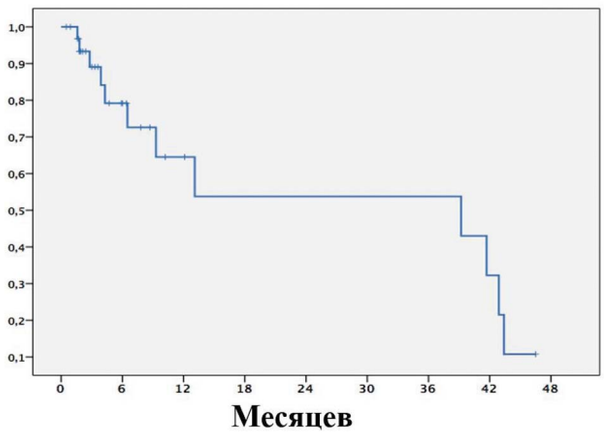
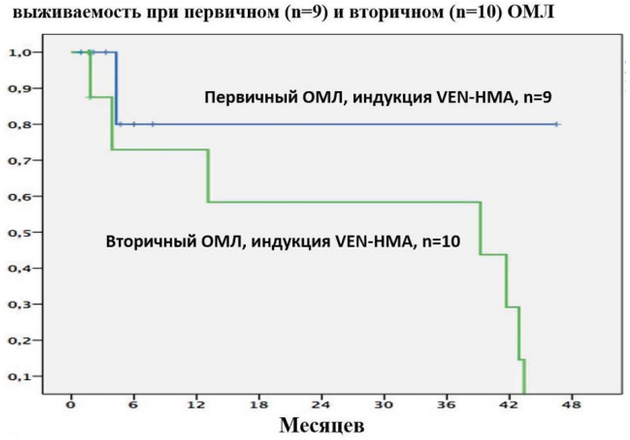


График 2. Терапия VEN-HMA в качестве индукции ремиссии. Общая выживаемость при первичном (n=9) и вторичном (n=10) ОМЛ



пациентов). К началу декабря 2021 г. живы 22 (67%) пациента, умерло 12 (36%) человек: из группы первичного ОМЛ — 5/21 (24%) и 7/11 (64%) в группе вторичного (p=0,6). От резистентного рецидива в процессе терапии погиб 1 (3,03%) пациент. Развитие коронавирусной инфекции было констатировано в 10/33 (30%) случаях, из них у 2 (20%) пациентов коронавирусная инфекция стала причиной летального исхода. Аллогенная трансплантация выполнена 5/33 (15%) пациентам. Медиана наблюдения составила 5 месяцев (1–47). Медиана ОВ — 39 месяцев, общая 2-летняя выживаемость — 73% (графики 1, 2).

Заключение. Комбинация HMA+VEN позволяет достигать МОБ-негативные ремиссии не только в первой линии, но и при терапии Р/Р ОМЛ, в том числе и у пациентов с тяжелым соматическим статусом. Важно отметить, что наряду с низкой токсичностью, продемонстрированной в международных исследованиях, мы отметили относительно низкую летальность при инфицировании COVID-19. Наряду с этим отсутствие плато на кривой ОВ делает необходимым применение алло-ТКМ у пациентов моложе 65–70 лет.

Лукина К. А., Цветаева Н. В., Латышев В. Д., Яцык Г. А., Киценко А. Е., Лукина Е. А.

МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИЕЙ: ПЕРЕГРУЗКА ИЛИ ДЕФИЦИТ?

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — редкое приобретенное клональное заболевание крови, в основе которого лежит комплемент-опосредованный лизис эритроцитов, обусловленный приобретенным генетическим дефектом поверхностных мембран эритроцитов. Следствием внутрисосудистого гемолиза является постоянная или периодическая гемоглобинурия, ведущая к хронической потере железа и развитию железодефицитного состояния. С другой стороны, систематические трансфузии эритроцитов у больных с глубокой анемией могут приводить к развитию посттрансфузионной перегрузки железом.

Цель работы. Оценить состояние метаболизма железа у больных ПНГ на основании анализа лабораторных параметров и данных МРТ в режиме Т2*.

Материалы и методы. Исследования проведены у 55 больных ПНГ, которые прошли обследование в НМИЦ гематологии в 2015–2021 гг. (медиана возраста 44 года). Пациенты были разделены на 3 группы: 1) 39 больных, которые не получали патогенетическую терапию экулизумабом, 2) 6 больных получали экулизумаб ранее (по техническим причинам терапия прекращена), 3) 10 больных на постоянной терапии экулизумабом. Для характеристики метаболизма железа: 1) исследовали сывороточные показатели ферритина, железа, трансферрина и ОЖСС; 2) выполняли МРТ печени и почек в режиме Т2*.

Результаты и обсуждение. На основании индивидуального анализа лабораторных показателей у больных ПНГ были выявлены 3 типа нарушений обмена железа: дефицит железа, перегрузка железом и разнонаправленные изменения, на основании которых определить тип нарушения обмена железа не представлялось возможным. У половины больных, не получавших патогенетической терапии, сывороточные показатели метаболизма железа находились в пределах нормальных значений, у 33% выявили разнонаправленные изменения. По данным МРТ, в режиме Т2* у всех нелеченых больных (n=29) выявили признаки перегрузки железом паренхимы почек, у 21% — ткани печени. У 5 (83%) из 6 больных, ранее получавших лечение экулизумабом, выявили лабораторные признаки перегрузки железом и МР-признаки гемосидероза печени. Все эти пациенты ранее получали множественные гемотрансфузии. У всех 6 больных выявлены МР-признаки гемосидероза почек. У 7 (70%) из 10 больных, получающих постоянное лечение экулизумабом, выявили разнонаправленные изменения лабораторных показателей. По данным МРТ в режиме Т2*, у 75% больных на лечении выявлены признаки перегрузки железом ткани печени.

Заключение. Результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что сывороточные параметры метаболизма железа недостаточно информативны у больных ПНГ, при этом МРТ в режиме Т2* — высокоинформативный метод диагностики гемосидероза печени и почек. Все больные с выявленными лабораторными и МР-признаками перегрузки железом имели множественные гемотрансфузии в анамнезе. МР-признаки гемосидероза почек выявлены у 100% больных ПНГ, не получающих лечение экулизумабом. Отложение железа в паренхиме почек, вероятно, играет важную роль в патогенезе острой и хронической почечной недостаточности, нередко осложняющей течение ПНГ.

Таблица.

Параметры	Группа 1 (N=10) На терапии экулизумабом	Группа 2 (N=6) Получали экулизумаб ранее	Группа 3 (N=39) Нелеченые
Ж:М	5:5	4:2	12:27
Возраст, годы	46	37,5	38
Гемоглобин, г/л (медиана)	92,5 (67–137)	76,5 (56–89)	80 (53–136)
ЛДГ, Е/л (медиана)	534,5 (357–3611)	3296 (1580–7444)	2324 (444–9792)
ПНГ-клон %: Эритроциты (медиана) Гранулоциты (медиана) Моноциты (медиана)	 69 98 98	 36 98 98	 47 93 93
Длительность терапии экулизумабом, мес. (медиана)	52,5 (14–72)	23 (7–38)	-
Обмен железа: Норма Перегрузка Дефицит Разнонаправленные изменения	 0 3 (30%) 0 7 (70%)	 0 5 (83%) 0 1 (17%)	 19 (49%) 6 (16%) 1 (2%) 13 (33%)
МРТ в режиме Т2*: Перегрузка печени Перегрузка почек	N=8 6 (75%) 1 (13%)	N=8 5 (83%) 6 (100%)	N=29 6 (21%) 29 (100%)

Лямкина А. С.[1], Ковынев И. Б.[1], Перепечаева М. Л.[2], Гришанова А. Ю.[2], Березина О. В.[1], Поспелова Т. И.[1], Логвиненко Н. И.[1]

УРОВЕНЬ ГЕНА MIR203A ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФАЗАХ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА (ХМЛ)

[1]ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, [2]НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАН

Введение. Микро-РНК играют важную роль в регуляции пролиферации, миграции опухолевых клеток и их чувствительности к химиотерапии. Исследование микро-РНК может предсказать развитие опухоли, однако прогностическая ценность этого маркера нуждается в изучении. Экспрессия miR203 в клеточных линиях солидных опухолей ингибирует пролиферацию и миграцию клеток, повышает чувствительность к апоптозу опухоли и ингибирует онкогенез *in vivo*. В научных работах показано, что низкая экспрессия miR203 наблюдается у пациентов с различными солидными опухолями.

Цель работы. Изучить экспрессию уровня гена miR203a в клиническом материале у пациентов с ХМЛ с различными результатами противоопухолевой терапии: с большим молекулярным ответом (БМО), полным цитогенетическим ответом (ПЦО) и в прогрессирующих фазах заболевания (в хронической фазе (ХФ) и фазе акселерации (ФА) у пациентов, резистентных к специфической терапии).

Материалы и методы. Исследованы периферическая кровь, костный мозг и внеклеточные микровезикулы у 56 больных ХМЛ, получающих терапию ингибиторами тирозинкиназы в рекомендуемых терапевтических дозах. Пациенты были разделены на 3 группы: а) 28 человек в группе ХФ, БМО (МО≥3,0, BCR/ABL<0,1%); б) 15 человек в группе ХФ, ПЦО (Ph+0%, МО<3,0, BCR/ABL>0,1%); в) 10 человек — резистентные к терапии в ХФ без ПЦО и в ФА. Эксперимент

проводился на оборудовании Института молекулярной биологии и биофизики, центр «Протеомный анализ» (Новосибирск, Россия). Общая РНК, включая miRNA, была получена с использованием реагента TRIzol (Ambion, США) в соответствии с инструкциями производителя. РНК транслировали в комплементарную ДНК с помощью miRNA-специфических праймеров структуры шпильки и обратной транскриптазы M-MuLV — RH («Биолабмикс», Россия). Уровень экспрессии miR203a был изучен методом ПЦР в реальном времени с использованием принципа TaqMan на оборудовании iCycler CFX96. В качестве внутреннего стандарта применялась малая ядерная РНК U6. Все реакции проводились в триплете. Данные были проанализированы методом 2-ΔCt. Статистическая обработка данных проведена с помощью программы Statistica (StatSoft, Inc., США).

Результаты и обсуждение. Уровень экспрессии гена miR203a был значительно выше (ρ<0,05) в микровезикулах у больных с БМО, чем у больных с прогрессией ХМЛ. При оценке результатов в группе с ПЦО были получены существенные различия между всеми изученными субстратами данной группы и группы с прогрессией ХМЛ. Не было никаких существенных различий между группой, которая достигла БМО, и больными, которые достигли ПЦО, что указывает на значительную роль в прогнозе достижения полного цитогенетического ответа. Также была получена обратная корреляция между уровнем экспрессии гена miR203a в миелоцитах, лимфоцитах и плазме костного мозга (ρ<0,05) и тяжестью фазы ХМЛ.

Заключение. Результаты демонстрируют, что экспрессия miR203 уменьшается в зависимости от прогрессирования тяжести ХМЛ, что может привести к снижению апоптоза опухолевых клеток, увеличению миграции и устойчивости к противоопухолевой терапии.

Лямкина А. С.[1], Орлов П. С.[2], Максимов В. Н.[2], Воропаева Е. Н.[2], Поспелова Т. И.[1]

АНАЛИЗ ДЛИНЫ ТЕЛОМЕР ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ

[1]Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, [2]ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН — филиал Федерального исследовательского центра Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук; Новосибирский национальный исследовательский государственный университет

Введение. При хроническом миелоидном лейкозе (ХМЛ) в определенной точке и в определенное время BCR-ABL-положительные гемопоэтические стволовые кроветворные клетки претерпевают около 10 избыточных клеточных делений по сравнению с их здоровыми аналогами, что может быть подтверждено исследованием длины теломерных фрагментов хромосом. Длина теломер может коррелировать с оставшимся временем от хронической фазы до фазы прогрессии опухоли, то есть ускоренное сокращение теломер можно расценить как признак неблагоприятного прогноза.

Цель работы. Оценить длину теломерных фрагментов хромосом крови (ДТЛкр) в группе больных с ХМЛ по сравнению с пациентами без гемобластоза.

Материалы и методы. Мы провели первичную оценку ДТЛкр хромосом у 27 больных ХМЛ, получавших таргетную терапию (средний возраст пациентов 50,5 года, женщин — 55,6%, мужчин — 44,4%). Группа женщин была более однородной: преобладали пациенты в ремиссии — большой молекулярный ответ и цитогенетический ответ у 53,3% больных, у мужчин преобладали первичные больные с прогрессирующими фазами заболевания — 58,3%. Контрольная группа стратифицирована по полу и возрасту. ДТЛкр исследована на основе методики R.T. Cawthon и соавт. (2002 г.), применялась количественная полимеразная цепная реакция в реальном времени (qPCR). Данные проверяли на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Критическое значение уровня статистической значимости принимали =0,05.

Результаты и обсуждение. Средний уровень ДТЛкр в группе пациентов с ХМЛ был короче на 17%, чем в контрольной группе, а медиана — на 39,6%. Распределение не соответствовало нормальному, для сравнения использованы непараметрические критерии. ДТЛкр была короче у женщин с ХМЛ, чем в контроле (в среднем на 46,5%, p<0,001; асимптотическая значимость (2-сторонняя) в тесте Манна – Уитни). У мужчин достоверных различий не получено (в среднем при ХМЛ длина больше на 7,2%, но тем не менее медиана при ХМЛ также меньше на 22,9%, чем в контроле). Существует ряд работ, показывающий взаимосвязь между стажем курения и риском развития ХМЛ. Мы провели анализ ДТЛкр у больных с ХМЛ и контрольной группой в зависимости от опыта курения. У курящих женщин ДТЛкр была меньше на 75,7%, чем в контроле (p=0,018). У мужчин таких же данных не получилось: ДТЛкр больше на 22,1%, чем в контроле. В группе некурящих мужчин данные, представленные в зарубежной литературе, подтвердились: ДТЛкр на 51,3% короче, чем в контроле, у женщин — короче на 43,1%. Получены различия в ДТЛкр у мужчин при оценке взаимодействия 2 переменных курение*ХМЛ (p=0,024), различий у женщин не выявлено.

Заключение. Результаты указывают на укорочение ДТЛкр в группе больных ХМЛ по сравнению с пациентами без гемобластоза. Неоднородные результаты у мужчин с ХМЛ, вероятно, связаны с малой группой и преобладанием резистентных форм заболевания. Коме того, в литературе есть данные, что при прогрессирующих и резистентных формах течения ХМЛ сохраняются агрессивные клоны лейкозных клеток с удлиняющимися теломерами в результате повышенной активности теломеразы. В то же время медиана ДТЛкр у мужчин с ХМЛ меньше, чем в контрольной группе, что соответствует данным литературы.

Макарик Т. В.[1], Сабиров К. Р.[1], Киценко Е. А.[2], Степанова Е. А.[1], Треглазова С. А.[1], Февралева И. С.[1], Куликов С. М.[1], Судариков А. Б.[1]

ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ МАРКЕРОВ ТРОМБОФИЛИИ У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Введение. Одной из основных проблем клинического течения миелопролиферативных заболеваний (МПЗ) являются тромботические осложнения, которые проявляются нарушением микроциркуляции, артериальными и венозными тромбозами. По данным литературы, мутации в гене JAK2, которые часто ассоциируются с МПЗ, способствуют развитию венозных тромбозов. Даже при отсутствии признаков явного МПЗ значительная часть пациентов с тромбозами воротной (портальной вены) и тромбозами сосудов головного мозга несет мутацию JAK2 V617F и имеет риск повторных тромбозов. Известно, что наследственные тромбофильные состояния, такие как врожденная недостаточность антикоагулянтов (антитромбин, протеин С и протеин S) и генетические мутации (фактор V Лейден, протромбин G20210A и др.), играют важную роль в патогенезе венозных тромбозов. Однако исследования, изучающие потенциальный вклад этих мутаций в тромботический риск, предоставили лишь ограниченную информацию.

Цель работы. Оценка прогностического значения маркеров тромбофилии у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями, обусловленными мутацией в гене JAK2, для выбора тактики лечения.

Материалы и методы. Обследовано 50 пациентов с МПЗ (ВОЗ, 2016 г.), прооперированных по поводу осложнений тромбоза воротной вены (кровотечения из варикозных вен желудка и пищевода) в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

В качестве контрольной группы — 72 донора крови и ее компонентов. Выделение ДНК проводили из 5–10 мл крови и костного мозга с использованием стандартной солевой экстракции и с помощью набора реагентов «AmpliSens» (Россия) и в соответствии с инструкцией производителя. Концентрацию и чистоту ДНК оценивали спектрофотометрически. Мутацию JAK2 V617F количественно определяли с помощью «Набора реагентов для обнаружения мутации V617F G/T гена JAK2» («Синтол», Россия) в соответствии с инструкциями производителя. Полиморфизмы G1691A в гене F5 (мутация Лейдена), G20210A и T165M в гене F2, C677T и A1298C в гене MTHFR и (675)4G/5G в гене PAI-1 с помощью разработанной нами мультиплексной аллель-специфической полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (АС-ПЦР-РВ).

Результаты и обсуждение. У 86% пациентов с МПЗ (группа № 1) была обнаружена мутация в гене JAK2. В контрольной группе (№ 2) мутации в гене JAK2 не обнаружено. Распределение частот мутаций G1691A в гене F5 (мутация Лейдена), G20210A и T165M в гене F2, C677T и A1298C в гене MTHFR и (675)4G/5G в гене PAI-1 в группах № 1 и 2 представлено в таблице. В группе № 1 частота гетерозиготной мутации в гене F5 составила 8,9%. Это более чем в 6 раз превышает аналогичное значение в группе № 2. В 1,74 раза частота гомозиготной мутации (675)4G/5G в гене PAI-1 в группе № 1 оказалась больше, чем в группе № 2. Частоты гетерозиготной мутации T165M в гене F2 у пациентов и доноров крови составили 28,9% и 4,4% соответственно. Таким образом, частоты мутаций генов F5, F2 и PAI1 статистически значимо различаются у пациентов с тромбозами, ассоциированными с МПЗ, и доноров крови и ее компонентов.

Заключение. Информация о наличии маркеров наследственной тромбофилии может иметь прогностическое значение для оценки риска тромботических осложнений у пациентов с МПЗ с мутацией JAK2 V617F.

Таблица. Встречаемость мутаций в генах тромбофилии у пациентов с МПЗ и тромбозами (группа № 1) и доноров крови и ее компонентов (группа № 2)

Мутация	Вид мутации	Частота мутации в группе №, %		ODR / P
		1	2	
F 5 G1691A	гетерозиготная	8,9% (4/45)	1,4 (1/71)	ODR=6,8 (0,7–63,2) P_{Fisher} = 0,07
	гомозиготная	0	0	
MTHFR C 677T	гетерозиготная	17,8% (8/45)	49,3% (35/71)	
	гомозиготная	6,7% (3/45)	8,5% (6/71)	P_{χ}^2=0,002
MTHFR A1298C	гетерозиготная	60% (27/45)	46,5% (33/71)	
	гомозиготная	4,4% (2/45)	5,6% (4/71)	P_{χ}^2=0,4
PAI 1 (-675)4G/5G	гетерозиготная	37,8% (17/45)	62% (44/71)	
	гомозиготная	44,4% (20/45)	25,4 (18/71)	P_{χ}^2=0,04
F2 G20210A	гетерозиготная	4,4% (2/45)	2,8% (2/71)	
	гомозиготная	2,2% (1/45)	0	P_{χ}^2 =0,4
F 2 T165M	гетерозиготная	28,9% (13/45)	26,8% (19/71)	
	гомозиготная	4,4% (2/45)	7,0% (5/71)	P_{χ}^2=0,8

Макаров М. С.

ВЛИЯНИЕ РАЗНЫХ ДОЗ ТИКАГРЕЛОРА НА АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА *IN VITRO*

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Введение. Препараты-антиагреганты широко используются для предотвращения развития тромботических осложнений. Антитромботический эффект антиагрегантов достигается путем снижения способности тромбоцитов к активации на фоне сохранения их структурной целостности. Подбор эффективной дозы антиагреганта имеет большое значение для клинической практики. В настоящее время все большее распространение получает препарат прямого действия тикагрелор, однако обоснование необходимых дозировок проводится без подробного исследования структурной целостности и функциональной активности тромбоцитов

Цель работы. Исследовать влияние разных доз тикагрелора на морфофункциональные характеристики тромбоцитов человека.

Материалы и методы. Исследовали тромбоциты венозной крови, взятой у 30 доноров компонентов крови. Анализ тромбоцитов проводили с помощью морфофункционального метода, включающего окрашивание тромбоцитов витальными флуорохромными красителями с последующим их анализом во флуоресцентном микроскопе (Патент РФ № 2485502). В работе исследовали тромбоциты в присутствии 5–100 мг/л тикагрелора. Оценивали морфофункциональную активность тромбоцитов (МФАТ), в баллах (норма 35–60 баллов); долю тромбоцитов с гранулами, не адгезирующих на стекле (%); долю тромбоцитов, способных в процессе адгезии формировать обширную ламеллу (%).

Результаты и обсуждение. Дозы 5 и 10 мг/л тикагрелора не оказывали видимого действия на адгезивную активность тромбоцитов — практически все биологически полноценные тромбоциты с гранулами активно адгезировали на стекле и формировали ламеллу. При 15 мг/л доля адгезирующих клеток с ламеллой значительно снижалась и составила 27,5±1,9%, доля клеток, не способных адгезировать, — 34,6±2,3% соответственно. В опытах с 25 и 30 мг/л тикагрелора рост ламеллы полностью отсутствовал, одновременно с этим свыше 50% тромбоцитов с гранулами не контактировали со стеклом. Наиболее заметным этот эффект был в опытах с 30 мг/л, где доля тромбоцитов, не адгезирующих на стекле, составила 78,4±2,2%. В присутствии 35 мг/л тикагрелора доля тромбоцитов с гранулами, не способных адгезировать на стекле, значимо не отличалась от аналогичного показателя при 25 пг/мл (53,1±2,5%), при этом 10% тромбоцитов формировали ламеллу, т.е. эффект ингибирования роста ламеллы был уже меньше, чем при 25–30 мг/л тикагрелора. В условиях 5–35 мг/л тикагрелора уровень МФАТ тромбоцитов соответствовал норме. При дозах тикагрелора 50–100 мг/мл еще до контакта со стеклом в тромбоцитах с гранулами наблюдалось изменение морфологии, снижение МФАТ, т.е. 50–100 мг/л тикагрелора вызывали повреждение тромбоцитов с гранулами. При этом более 80% тромбоцитов с гранулами могли адгезировать на стекле, у 20–30% тромбоцитов с гранулами формировалась ламелла. Таким образом, избыточные дозы тикагрелора уже не оказывают желаемого блокирующего действия на тромбоциты и могут быть токсичными для тромбоцитов.

Заключение. Для блокировки адгезивной активности тромбоцитов без нарушения их структурной целостности наиболее эффективной является доза 30 мг/л тикагрелора. При концентрации тикагрелора 50 мг/л эффективность препарата резко снижается, одновременно с этим происходит повреждение структуры тромбоцитов.

Макунина Э. А., Соловьев М. В., Фирсова М. В., Шерстнев А. А., Абакумова А. В., Мамаева Е. А., Старцев А. А., Сурин В. Л., Ковригина А. М., Менделеева Л. П.

СОПОСТАВЛЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА MAGE-C1 И БЕЛКА MAGE-C1 У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В настоящее время сохраняется необходимость в поиске оптимизированных инструментов для прогнозирования течения множественной миеломы (ММ) и мониторинга ответа на терапию. Аберрантная экспрессия гена MAGE-C1 и белка

mage-c1 активно изучается в качестве нового маркера опухолевой активности ММ.

Цель работы. Определить экспрессию гена MAGE-C1 методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) и белка mage-c1 иммуногистохимическим (ИГХ) методом и сопоставить результаты двух методов.

Материалы и методы. В проспективное исследование с февраля 2019 г. по ноябрь 2021 г. включено 32 больных ММ (18 мужчин, 14 женщин) в возрасте от 35 до 68 лет (медиана 57). Диагноз устанавливали согласно критериям IMWG. Всем больным в дебюте заболевания определяли уровень экспрессии гена MAGE-C1 методом ПЦР-РВ в образцах костного мозга, обогащенного $CD138^+$ клетками, а также экспрессию белка mage-c1 в трепанбиоптатах костного мозга ИГХ-методом. Срок наблюдения составил от 1 до 26 месяцев (медиана 18). В качестве контроля использовались данные, полученные при исследовании костного мозга и трепанобиоптатов 7 здоровых доноров. Максимальное значение экспрессии гена MAGE-C1 у доноров составило 0,06 (2ΔCt). При проведении ИГХ-исследования у 5 доноров не было выявлено плазматических клеток (ПК), экспрессирующих белок mage-c1, у двух других были выявлены единичные ПК с экспрессией данного белка.

Результаты и обсуждение. В качестве порогового значения экспрессии гена MAGE-C1 принят показатель ≥0,06 (2ΔCt). У 8 (25%) больных документирован уровень экспрессии гена MAGE-C1 ниже порогового, у 24 (75%) определялось надпороговое значение экспрессии (0,08–9,44; 2ΔCt). При определении степени экспрессии белка mage-c1 также были выделены 2 группы больных: с низким значением экспрессии (<5% от всех ПК, n=8) и надпороговой экспрессией (>5% от всех ПК, n=24). Кроме того, у 26 больных определена внутриклеточная локализация белка mage-c1: цитоплазматическая — в 24 образцах биоптатов и ядерно-цитоплазматическая — в 2 образцах (рис.). У больных с низкой экспрессией белка mage-c1 медиана экспрессии гена MAGE-C1 приближалась к пороговому уровню, разброс значений от 0,002 до 0,97 (2ΔCt). При надпороговой экспрессии белка mage-c1 медиана экспрессии гена MAGE-C1 достигала 0,53 (2ΔCt), разброс значений от 0,002 до 9,44 (2ΔCt), p<0,05.

Заключение. В рамках проведенного анализа удалось определить, что результаты двух методов сопоставимы. Для дальнейших исследований возможно использование более доступного в клинической практике метода ИГХ. Кроме того, ИГХ-метод позволяет определить внутриклеточную локализацию белка mage-c1, что указывает на целесообразность дальнейшего изучения, поскольку может рассматриваться в качестве дополнительного критерия опухолевой активности.

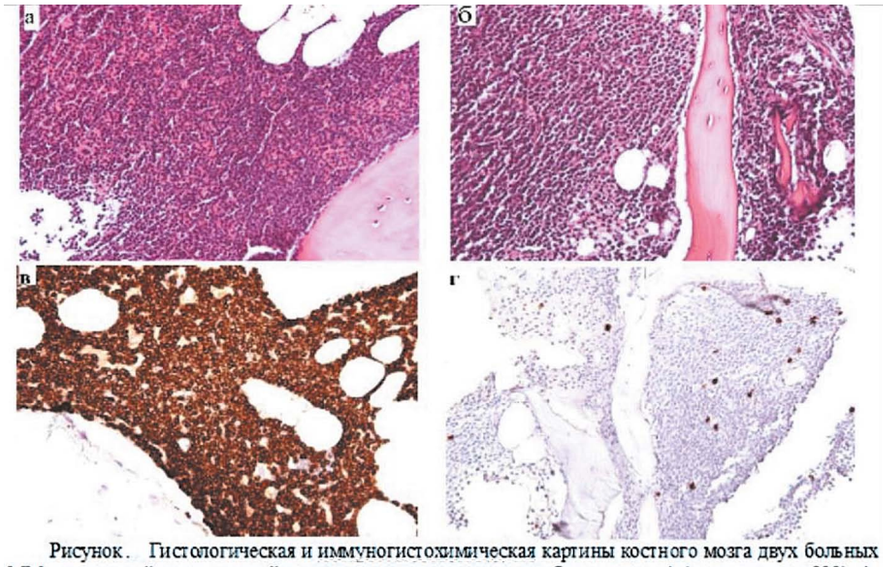


Рисунок. Гистологическая и иммуногистохимическая картины костного мозга двух больных ММ с различной локализацией и выраженностью экспрессии белка mage-c1 (увеличение х 200). А, б (окраска гематоксилином и эозином): диффузная инфильтрация ПК со зрелой морфологией; в, г (окраска антителами к mage-c1): в – клетки плазмоклеточного инфильтрата мономорфно экспрессируют mage-c1 (цитоплазматическая реакция), г – среди диффузного плазмоклеточного инфильтрата единичные клетки экспрессируют mage-c1 (ядерно-цитоплазматическая реакция)

Макунина Э. А., Соловьев М. В., Фирсова М. В., Старцев А. А., Абакумова А. В., Мамаева Е. А., Хышова В. А., Гальцева И. В., Сурин В. Л., Менделеева Л. П.

ЗАВИСИМОСТЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ОТВЕТА ОТ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА MAGE-C1 У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Предполагается, что патологическая экспрессия гена MAGE-C1 способствует выживанию аберрантных плазматических клеток, защищая их от лекарственного апоптоза, и может выступать в качестве перспективного маркера рефрактерности при множественной миеломе (ММ).

Цель работы. Определить экспрессию гена MAGE-C1 методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) у больных ММ и оценить корреляцию экспрессии с клинико-лабораторными параметрами и ответом на терапию бортезомиб-содержащими курсами.

Материалы и методы. 85 больным ММ (38 мужчин, 47 женщин) в возрасте от 35 до 82 лет (медиана 58) с февраля 2019 г. по ноябрь 2021 г. были определены значения экспрессии гена MAGE-C1 методом ПЦР-РВ в образцах костного мозга, обогащенного $CD138^+$ клетками. Диагностику ММ и оценку ответа после 6 курсов терапии трехкомпонентными схемами, включающими бортезомиб, производили согласно критериям IMWG. Стадия по ISS определена как I у 25 (29,5%) больных, II у 29 (34%), III у 31 (36,5%). Высокий цитогенетический риск документирован у 23 больных, костные плазмоцитомы — у 39, миеломная нефропатия — у 20. Медиана длительности наблюдения составила 11 мес. (4–30 мес.). В качестве контроля исследовались аналогичные костномозговые клетки 7 доноров, максимальное значение экспрессии MAGE-C1 у которых составило 0,06(2ΔCt). В зависимости

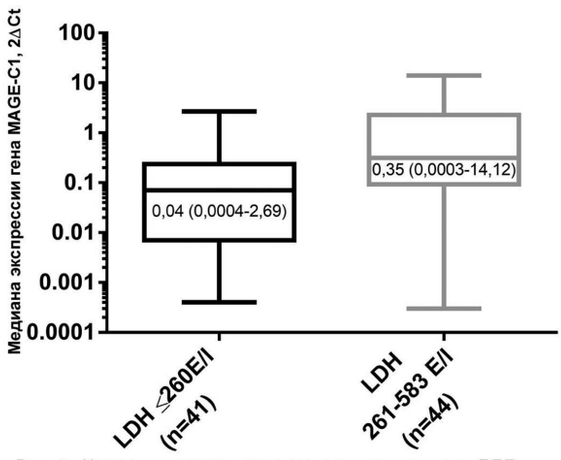


Рис. 1. Корреляционная зависимость активности ЛДГ от экспрессии гена MAGE-C1, p=0,0001

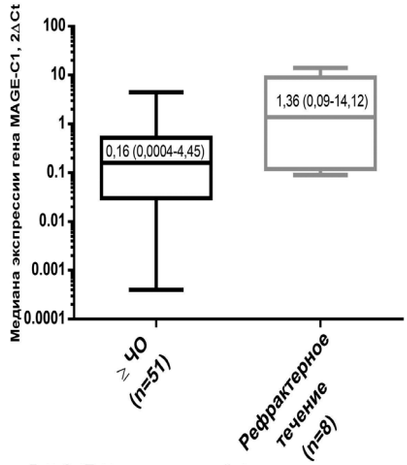


Рис. 2. Противоопухолевый ответ в зависимости от степени экспрессии гена *MAGE-C1*, p∠0,0001

от экспрессии MAGE-C1 больные были разделены на 3 группы: I (n=27) — с низким значением MAGE-C1 ≤0,06 (2ΔCt), II (n=43) — с умеренной экспрессией 0,07–1,0 (2ΔCt), III (n=15) — с гиперэкспрессией ≥1,01 (2ΔCt).

Результаты и обсуждение. В рамках однофакторного анализа было выполнено сопоставление экспрессии гена MAGE-C1 с такими клинико-лабраторными параметрами, как: стадия по ISS, R-ISS, наличие костных плазмоцитом, цитогенетических аномалий высокого риска, активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), уровень гемоглобина, креатинина, сывороточного кальция, альбумина и β2-микроглобулина. Значения экспрессии гена MAGE-C1 у больных с нормальными показателями ЛДГ (≤260 Е/л) были достоверно ниже по сравнению с больными, у которых отмечалась высокая активность ЛДГ (261–583 Е/л) [0,04vs0,35; 2ΔCt], p<0,05 (рис. 1). Наличие костных плазмоцитом значимо чаще документировалось у больных с повышенной экспрессией MAGE-C1, чем у больных с экспрессией гена MAGE-C1 ≤0,06: 54% vs 22%, p=0,04. Противоопухолевый ответ на индукционную терапию был оценен у 59. У 100% больных со значением экспрессии ≤ 0,06 (2ΔCt) достигнут ≥частичный ответ (ЧО), тогда как у больных с гиперэкспрессией ≥ЧО достигнут только в 66% случаев; p=0,01. Кроме того, у больных с ≥ЧО уровень экспрессии MAGE-C1 был достоверно ниже, чем у больных с рефрактерностью к бортезомибу [медиана 0,16vs1,36 (2ΔCt)]; p<0,05 (рис. 2).

Заключение. Высокая экспрессия гена MAGE-C1 у больных ММ сочетается с повышением ЛДГ и наличием костных плазмоцитом, что может отражать опухолевую активность при ММ. В рамках однофакторного анализа выявлено, что у больных со сниженными показателями экспрессии гена MAGE-C1 достижение противоопухолевого ответа ≥ЧО на бортезомиб-содержащие схемы терапии достоверно выше, в то время как гиперэкспрессия исследуемого гена сопровождается рефрактерностью к бортезомибу.

Малолеткина Е. С., Туаева А. А., Лазарева О. В., Гармаева Т. Ц., Паровичникова Е. Н.

АЛГОРИТМ ПРОВЕДЕНИЯ ВЫЕЗДНОГО МЕРОПРИЯТИЯ С ОЦЕНКОЙ КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (СМП) В СУБЪЕКТАХ РФ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

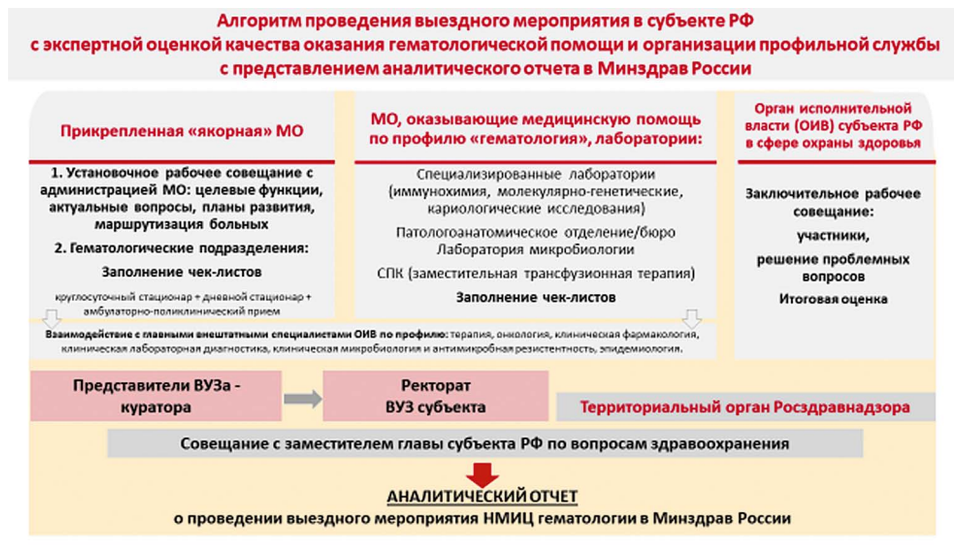
Введение. В рамках реализации федерального проекта «Развитие сети НМИЦ и внедрение инновационных медицинских технологий» осуществляется организационно-методическое руководство краевыми, республиканскими, областными, окружными медицинскими организациями (МО) субъектов РФ.

Цель работы. Оценить организацию гематологической службы субъектов РФ и качество оказания медицинской помощи по профилю «гематология» в МО субъектов РФ посредством проведения выездных мероприятий (ВМ).

Материалы и методы. Данные чек-листов, разработанных экспертами НМИЦ гематологии, предварительно заполненные органом исполнительной власти в сфере охраны здоровья субъекта РФ (ОИВ), главным внештатным гематологом (ГВС) и другими ответственными лицами (ВУЗ, МО, МИАЦ) в рамках компетенций, об оказании специализированной медицинской помощи (СМП), формы федерального статистического наблюдения, ежегодные отчеты ГВС.

Результаты и обсуждение. ВМ в первую очередь направлены на посещение МО, где оказывают СМП пациентам с заболеваниями системы крови (ЗСК), с проведением установочного совещания с администрацией МО (рис.). Далее осуществляется визит в профильное и смежные отделения всех этапов оказания СМП с объективизацией данных предварительно заполненных чек-листов. Особое внимание уделяется специализированным лабораториям с иммунохимическими, молекулярно-генетическими, цитогенетическими, цитофлуориметрическими методами исследований, лаборатории микробиологии, вирусологии и патолого-анатомическому разделу, где проводится оценка доступности исследований и вопросы маршрутизации пациентов и биологического материала в МО/субъекте РФ/за его пределами. Кроме того, проводится оценка взаимодействия с трансфузиологической службой; кадрового обеспечения субъекта РФ, вопросов лекарственного обеспечения, возможности проведения телемедицинских консультаций, качества ведения регистров: «14 ВЗН», орфанные заболевания, раковый регистр и т.д., качества ведения медицинской документации и соблюдения клинических рекомендаций. По окончании ВМ проводится заключительное совещание с ОИВ с участием заместителя главы субъекта РФ, курирующего вопросы здравоохранения, представителей вуза-куратора, вуза-субъекта РФ, территориального органа Росздравнадзора, где обсуждаются предварительные итоги ВМ с перечнем предложений по снижению смертности населения по профилю «гематология», по совершенствованию оказания СМП и маршрутизации пациентов гематологического профиля и биологического материала, а также вопросы кадрового дефицита. Выводы с «дорожной картой» рекомендаций направляются в виде аналитического отчета в Минздрав России с копией в ОИВ.

Заключение. Проведение ВМ являются необходимой и действенной мерой оценки качества оказания СМП в субъектах РФ, поскольку позволяют объективизировать ранее полученную дистанционно информацию, оценить оснащение профильных и смежных отделений медицинским оборудованием, запрашивать необходимую документацию, в том числе медицинскую, интервьюировать сотрудников «якорных» МО субъектов РФ.



Малышева Н. А.

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КАК ЛИЧНОСТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВОВЛЕЧЕНИЯ ДОБРОВОЛЬЦЕВ В ДОНОРСТВО КОСТНОГО МОЗГА

ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови» ФМБА России

Введение. В настоящее время одним из наиболее эффективных методов лечения ряда онкогематологических заболеваний является трансплантация донорских клеток костного мозга и при этом потребность в данном виде медицинской помощи непрерывно растет. Но не более 20% пациентов имеют подходящего по генотипу родственного донора, большинству пациентам подбирают неродственных доноров в специальных регистрах. Ключевым условием для успешного проведения трансплантаций является наличие у неродственных доноров костного мозга психологических особенностей, определяющих их согласие на донацию. На сегодня доля отказов от сдачи костного мозга превышает 30%, причем частота отказов от донаций сильно варьирует среди доноров, рекрутированных из числа регулярных доноров крови, и лиц, не связанных с донорством. Очевидно, необходимо учитывать психологические особенности неродственных доноров костного мозга при рекрутинге добровольцев в регистр.

Цель работы. Выявить психологические особенности (определяющие их согласие на донацию) неродственных доноров костного мозга, рекрутированных из числа разных групп добровольцев (регулярные доноры крови и лица, не связанные с донорством).

Материалы и методы. В качестве выборки эмпирического исследования выступили 197 неродственных доноров, рекрутированных из числа разных групп добровольцев:

- неродственные доноры костного мозга, рекрутированные из числа не связанных с донорством крови добровольцев: сотрудники и курсанты учреждений силовых и правоохранительных ведомств РФ; волонтеры и члены благотворительных НКО; доноры костного мозга, рекрутированные из числа прочих граждан (студенты, сотрудники прочих организаций, безработные) на массовых донорских акциях;

- неродственные доноры костного мозга, рекрутированные из числа регулярных доноров крови и ее компонентов субъектовых учреждений службы крови РФ.

В эмпирической части исследования использованы следующие методики: опросник «Большая пятерка» П. Коста и Р. МакКрея (в адаптации А.Б. Хромова); опросник «Шкала совестливости» («Психодиагностический тест») В.М. Мельникова и Л.Т. Ямпольского; опросник «Самооценка склонности к экстремально-рискованному поведению» М. Цуккермана; опросник «Измерение альтруистических установок» М.И. Ясина; тест-анкета «Эмоциональная направленность» Б.И. Додонова; опросник склонности к тщеславию И.П. Ильина; социологическая анкета-опросник донора костного мозга, разработанная сотрудниками отдела развития донорства Кировского НИИ гематологии и переливания крови.

Результаты и обсуждение. В докладе представлены анализ причин недоступности (в т.ч. отказов) разных категорий доноров костного мозга, а также результаты матстатанализа результатов психодиагностических методик.

Заключение. Выявленные результаты исследования о психологических особенностях неродственных доноров костного мозга, рекрутированных из числа разных групп добровольцев, возможны к использованию для разработки практических рекомендации по организации эффективного рекрутинга добровольцев в базу регистра потенциальных доноров костного мозга в целом и для формирования эффективной стратегии рекрутинга потенциальных доноров костного мозга в регистре в частности.

Мамаев Н. Н., Шакирова А. И., Зубаровская Л. С.

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФЕНОМЕНА ГИПЕРЭКСПРЕССИИ ГЕНА BAALC У БОЛЬНЫХ ОМЛ

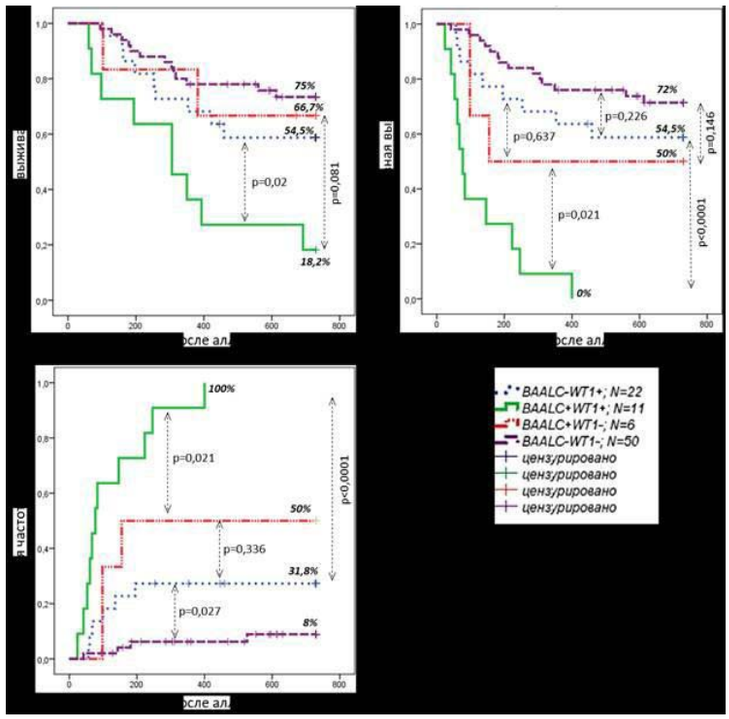
НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. Как известно, свойственное острому миелоидному лейкозу (ОМЛ) прогностически значимое повышение уровня экспрессии гена BAALC имеет место у 60% больных, а его избирательная экспрессия присуща ранним лейкозным предшественникам (РЛП) с иммунофенотипом $CD34^{+}CD38^{-}$. Этот важный момент позволил нам высказать предположение, что за рецидивы лейкозов и их резистентность к терапии, скорее всего, ответственны сами BAALC-экспрессирующие РЛП, а не производимый ими молекулярный продукт. По этой же причине их содержание в костном мозге в динамике может быть определено в режиме реального времени с помощью стандартной количественной полимеразной цепной реакции (РВ-кПЦР).

Цель работы. На примерах специально выбранных цитогенетических и молекулярных вариантов ОМЛ обосновать правомочность существования данной концепции и целесообразность ее дальнейшего изучения и использования в клинике.

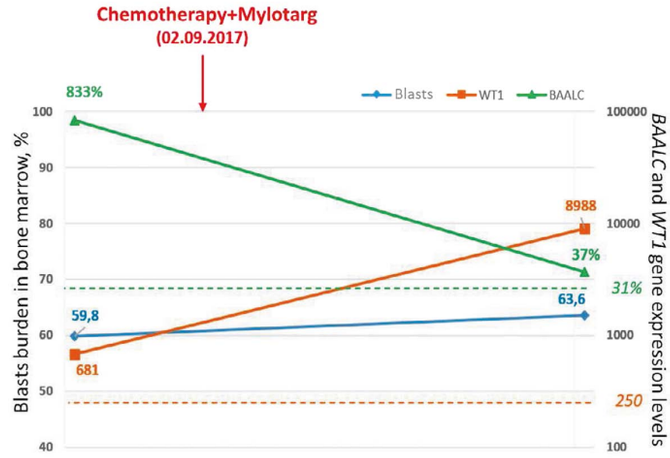
Материалы и методы. Исследование выполнено у 25 детей и 53 взрослых, в лечении которых использовали трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Определение уровня экспрессии гена BAALC осуществляли с помощью РВ-кПЦР. Порог для разграничения высоких и низких уровней экспрессии равнялся 31%. В тех же аспиратах костного мозга у всех больных определяли содержание бластных элементов и уровни экспрессии гена WT1, порог которого традиционно равнялся 250 копиям/10^4 копий гена ABL1.

Результаты и обсуждение. Среди 50 леченных ТГСК больных количество BAALC-экспрессирующих РЛП было максимально увеличено при М1, М2, М4 и М5 ФАБ вариантах, причем одинаково часто у взрослых и детей. Они, как правило, отсутствовали при М3 и М7 вариантах. Важным неблагоприятным фактором, ассоциированным с увеличением частоты рецидивов и укорочением безрецидивной выживаемости, стало сочетанное повышение уровней экспрессии генов BAALC и WT1, причем как перед выполнением трансплантации, так и в посттрансплантационном периоде. Сравнительный анализ содержания



BAALC-экспрессирующих РЛП у леченных трансплантацией больных детей и взрослых с EVI1+ОМЛ показал, что частота встречаемости повышенного содержания этих клеток у детей и взрослых на этапе постановки диагноза и перед трансплантацией была одинаковой. В то же время медиана общей выживаемости у детей была дольше, чем у взрослых (999 против 317 дней соответственно). Объяснение этому видится в ожидаемом нами низком содержании BAALC-экспрессирующих РЛП при детских лейкозах. Наконец, исследование в группе больных с FLT3+ ОМЛ, леченных гемтузумаб озогомицином, обнаружило прямое действие этого препарата на BAALC-экспрессирующие РЛП, что нашло отражении в снижении резко повышенного до лечения уровня экспрессии гена BAALC до порогового.

Заключение. Количественное определение в динамике BAALC-экспрессирующих РЛП с помощью РВ-кПЦР открывает новые возможности не только для понимания патогенеза рецидивов ОМЛ, но и для оценки эффективности проводимой терапии.



Мамаева Е. А., Фирсова М. В., Соловьев М. В., Абакумова А. В., Старцев А. А., Макунина Э. А., Костина И. Э., Ковригина А. М., Менделеева Л. П.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ, ОСЛОЖНЕННОЙ КОСТНЫМИ ПЛАЗМОЦИТОМАМИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Множественная миелома (ММ) — это В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. ММ может протекать с развитием костных и/или экстрамедуллярных плазмоцитом. По данным ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, костные плазмоцитомы с разрушением коркового слоя кости и выходом опухоли за пределы кости встречаются у 49,6% пациентов с впервые выявленной ММ (Костина И.Э. и соавт., 2018). В последние годы ряд авторов предлагает выделить отдельную клиническую форму ММ, характеризующуюся формированием костных плазмоцитом и минимальным поражением костного мозга.

Цель работы. Сопоставить клинико-лабораторные параметры заболевания в зависимости от наличия костных плазмоцитом у пациентов с впервые диагностированной ММ.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 40 пациентов с впервые выявленной ММ (13 мужчин, 27 женщин) в возрасте от 24 до 63 лет (медиана 56 лет), которым наряду с рутинными лабораторными исследованиями были выполнены гистологическое и иммуногистохимическое исследования костного мозга, а также низкодозная КТ костей скелета. У 21 пациента в различных костях скелета выявлены костные плазмоцитомы с разрушением коркового слоя и выходом опухолевого пролиферата за пределы кости. Плазмоклеточная природа образования подтверждена гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями биоптата плазмоцитомы. У 19 больных ММ протекала без формирования плазмоцитом. Статистический анализ выполнен с использованием программного пакета Statistica 10, непараметрических критериев χ^2 для качественных переменных и U-критерия Манна – Уитни для количественных переменных. Данные представлены как медиана ± стандартная ошибка среднего.

Результаты и обсуждение. В таблице представлено сопоставление некоторых клинико-лабораторных параметров в зависимости от наличия костной плазмоцитомы. У пациентов с костными плазмоцитомами отмечено менее выраженное поражение костного мозга: 11% против 33% плазматических клеток в миелограмме (p=0,001), при гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях трепанобиоптата костного мозга в 50% случаев опухолевое поражение не выявлено (p=0,006). У больных с костными плазмоцитомами концентрация гемоглобина выше таковой у больных без костных плазмоцитом, вероятно, ввиду менее выраженной инфильтрации костного мозга (121 г/л против 106 г/л, p=0,001). В когорте больных с костными плазмоцитомами в 28,6% случаев встречалась малосекретирующая форма ММ (секреция парапротеина менее 10 г/л). Среди больных без костных плазмоцитом в 36,8%, по данным инструментальных методов, визуализировался диффузный остеопороз в костях скелета без остеодеструкций, а у пациентов с костными плазмоцитомами во всех случаях отмечен распространенный остеодеструктивный процесс.

Заключение. ММ, протекающая с формированием костных плазмоцитом, характеризуется менее выраженным вовлечением костного мозга и, как следствие, более высокой концентрацией гемоглобина. Также в сравнении с больными без костных плазмоцитом отмечалась низкая секреция парапротеина и более выраженный остеодеструктивный процесс.

Таблица. Сравнение некоторых лабораторных показателей в дебюте ММ в зависимости от наличия костных плазмоцитом

Параметры заболевания при диагностике	Лабораторные показатели в зависимости от наличия костных плазмоцитом в дебюте заболевания		p-критерий
	Наличие костных плазмоцитом (n=21)	Отсутствие костных плазмоцитом (n=19)	
Возраст, медиана	57	55	0,78
% плазматических клеток в пунктате костного мозга	11,0 ± 4,2	32,8 ± 4,8	0,001
Частота низкого (<10%) содержания плазматических клеток в пунктате костного мозга	47,6%	10,5%	0,001
Частота наличия опухолевого субстрата ММ в трепанобиоптатах костного мозга	50%	100%	0,006
Частота встречаемости малосекретирующей формы ММ (парапротеин менее 10 г/л)	28,6%	0%	0,02
Секреция парапротеина, г/л	13,6 (следовые значения — 42,2)	38,9 (27,2–67,3)	0,0008
Частота наличия остеодеструкций	100%	63,2%	0,003
Гемоглобин, г/л	121,0 ± 3,9	106 ± 3	0,001
Креатинин, мкмоль/л	85 ± 55	69,1 ± 25,9	0,075
β2-микроглобулин, мг/л	3,02 ± 0,86	3,65 ± 1,05	0,43
Альбумин, г/л	40,0 ± 7,6	37,9 ± 1,4	0,51
ЛДГ, ЕД/л	325 ± 44	233 ± 19	0,36

Мамонов В. Е., Писецкий М. М., Вартикян А. А., Чемис А. Г.

АРТРОДЕЗ ГОЛЕНОСТОПНОГО СУСТАВА ИНДИВИДУАЛЬНЫМ ИМПЛАНТОМ ПРИ АВАСКУЛЯРНОМ НЕКРОЗЕ БЛОКА ТАРАННОЙ КОСТИ У БОЛЬНОЙ В РЕМИССИИ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Развитие остеонекрозов различной локализации — довольно частоте осложнение химиотерапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Поражение эпифизов при лекарственном остеонекрозе быстро приводит к деформации суставного отдела кости и тяжелым вторичным остеоартрозам. Остеонекроз блока таранной кости приводит к тяжелому поражению голеностопного сустава. Выполнение стандартной артродезирующей операции при данной патологии ведет к укорочению конечности, часто к необходимости резекции наружной лодыжки или артродезированию подтаранного сустава. Выполнение эндопротезирования голеностопного сустава при тотальном остеонекрозе блока таранной кости технически проблематично. Однако в настоящее время в связи с появлением аддитивных технологий появилась возможность проведения сложных ортопедических операций с замещением больших костных дефектов с индивидуальным программированием имплантационного материала.

Цель работы. На основании клинического случая показать возможность использования индивидуального дефект-замещающего импланта для артродезирования голеностопного сустава при асептическом некрозе блока таранной кости у пациентки в ремиссии острого лимфобластного лейкоза.

Материалы и методы. Больная Г., 21 год. В возрасте 12 лет установлен диагноз ОЛЛ, проводилась стандартная полихимиотерапия. Достигнута ремиссия заболевания. Как осложнение химиотерапии ОЛЛ у пациентки развились остеонекрозы головок бедренных костей и блока правой таранной кости. В возрасте 16 и 17 лет в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России перенесла эндопротезирование тазобедренных суставов. В дальнейшем в связи с прогрессированием вторичного остеоартроза правого голеностопного сустава появились показания к артродезу голеностопного сустава (рис. 1). Тотальное разрушение блока таранной кости не позволяло выполнить эндопротезирование, а проведение классического артродеза привело бы к укорочению конечности. С целью замещения костного дефекта блока таранной кости и артродезирования голеностопного сустава с сохранением длины конечности на основании данных мультиспиральной компьютерной томографии был спроектирован и произведен индивидуальный титановый имплант. Оперативное вмешательство выполнено без технических трудностей и осложнений в возрасте 19 лет.

Результаты и обсуждение. В настоящее время срок наблюдения составляет 2 года. Отмечается полная остеоинтеграция импланта (рис. 2). Длина конечности сохранена. Болевой синдром не беспокоит.

Заключение. Таким образом, использование индивидуального дефектзамещающего артродезирующего импланта позволило достичь цели лечения — полноценного артродеза голеностопного сустава с минимальными ортопедическими дефектами. Подобная тактика может быть применима у молодых пациентов при развитии лекарственного остеонекроза блока таранной кости после химиотерапевтического лечения ОЛЛ.



Рис. 1

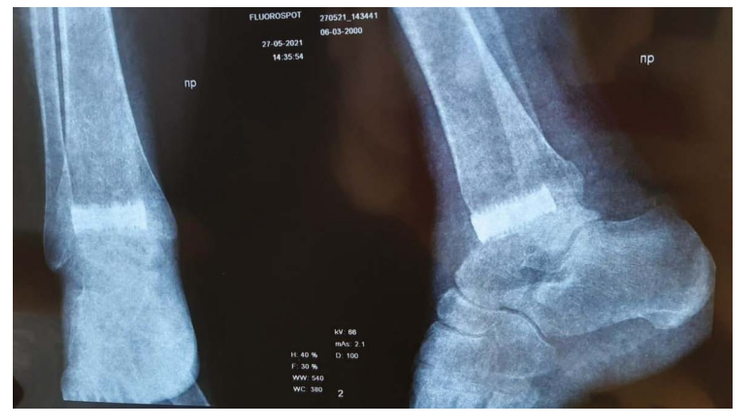


Рис. 2

Мамонов В. Е., Вартикян А. А., Чемис А. Г., Писецкий М. М., Доценко В. В.

ПЕРЕДНЯЯ ДЕКОМПРЕССИЯ И МЕЖТЕЛОВОЙ СПОНДИЛОДЕЗ L5-S1 У ПАЦИЕНТКИ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Осложнения остеохондроза поясничного отдела позвоночника, такие как грыжи межпозвонкового диска (ГМПД) с невральной компрессией, широко распространены, нередко приводят к инвалидизации, связанной с болевым синдромом и неврологическим дефицитом. Осложненная ГМПД требует нейрохирургического лечения до развития необратимых неврологических изменений. Возникновение подобной проблемы у пациентов, получающих химиотерапию гематологического заболевания — лимфомы Ходжкина (ЛХ), связано с необходимостью решения ряда задач: возможности выполнения нейрохирургической операции, на каком сроке ее безопасно выполнить по отношению к химиотерапевтической программе, какой вид нейрохирургического вмешательства выбрать. На сегодня оперативные вмешательства на поясничном отделе позвоночника, выполняемые при осложненных ГМПД можно разделить на те, которые выполняются из заднего доступа, включая микрохирургическое удаление ГМПД, и передние вмешательства, когда ГМПД удаляется со стороны тел позвонков. Выполнение межтелового спондилодеза (МС) при удалении грыжи диска предупреждает рецидивы и болевой синдром, связанный с нестабильностью сегмента. Передняя декомпрессия и МС обеспечивают минимальный риск неврологических осложнений и стабилизацию сегмента уже в раннем послеоперационном периоде.

Цель работы. На клиническом примере показать возможность выполнения передней декомпрессии спиномозгового канала в сочетании с МС при осложненной ГМПД L5-S1 у пациентки с ЛХ.

Материалы и методы. Пациентка Н., 27 лет. Диагноз: ЛХ стадия II В с поражением средостения, лимфоузлов шеи, по поводу которой проводилась химиотерапия по программе BEACOPP-14. После пятого курса химиотерапии у пациентки развился острый корешковый синдром. По данным МРТ выявлена острая секвестированная ГМПД L4–L5 с левосторонней латерализацией и стенозом спиномозгового канала, признаками нестабильности сегмента (рис. 1). В неврологическом статусе выраженный корешковый синдром S1 справа с синдромом нестабильности. До окончания программы химиотерапии — всего выполнено 8 курсов

BEACOPP-14 — проводилось консервативное лечение — фиксация поясничного отдела позвоночника в жестком корсете, ходьба с опорой на костыли. Через 4 недели после завершения химиотерапии ЛХ пациентке выполнены из переднего забрюшинного мини-доступа вентральная декомпрессия и МС L5-S1.

Результаты и обсуждение. Цель оперативного вмешательства — субтотальное удаление межпозвонкового диска, передняя декомпрессия корешков спиномозговых нервов, стабилизация сегмента L5-S1 кольцевым титановым имплантом («Конмет», Россия) (рис. 2). В послеоперационном периоде проводилась ранняя вертикализация и активизация пациентки. Корешковый синдром разрешился, клинические проявления нестабильности сегмента регрессировали. Инфекционных и неврологических осложнений не отмечено.

Заключение. На клиническом примере показана возможность выполнения радикальной нейрохирургической операции при осложненной грыже межпозвонкового диска с нестабильностью сегмента в раннем послекурсовом периоде химиотерапии ЛХ.

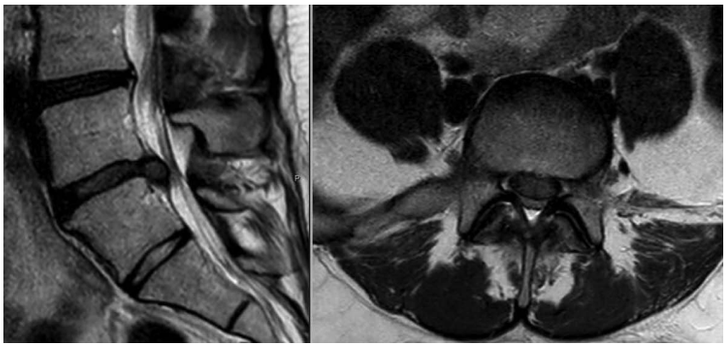


Рис. 1

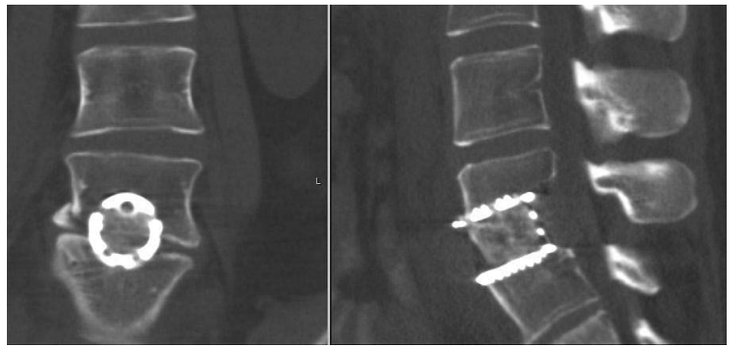


Рис. 2

Марьина С. А., Соболева Н. П., Петрова Н. А., Ускова О. С., Орданина К. А., Ковалева П. А., Двирнык В. Н.

IgE-МОНОКЛОНАЛЬНАЯ ГАММАПАТИЯ: АНАЛИЗ СОБСТВЕННЫХ ДАННЫХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. IgE-моноклональная гаммапатия — редкое состояние. В мировой литературе описано всего около 70 случаев.

Цель работы. Проанализировать частоту выявления IgE-моноклональной гаммапатии в централизованной клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России.

Материалы и методы. Проанализированы результаты иммунохимического исследования 27 292 первичных пациентов с парапротеинемией, обследованных в группе гуморального иммунитета централизованной клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России за период с 2004 по 2020 год. Всем пациентам был проведен электрофорез сыворотки крови и мочи, иммунофиксация с панелью антисывороток к иммуноглобулинам G, A, M, каппа и лямбда (к, λ) легким цепям иммуноглобулинов, определена концентрация иммуноглобулинов G, A, M. Тем пациентам, у которых при стандартном исследовании была выявлена только секреция моноклональных легких цепей иммуноглобулинов, проводилось дополнительное исследование — иммунофиксация с антисыворотками к IgD и IgE.

Результаты и обсуждение. IgE-моноклональная гаммапатия была обнаружена у 9 обследованных, что составило 0,03% от общего количества выявленных в лаборатории парапротеинемий. Медиана возраста пациентов — 56 лет (39–70), из них 4 мужчин и 5 женщин. Парапротеин Ек определялся у 3 пациентов (м/ж 2:1), парапротеин Eλ — у 6 (м/ж 1:2). Все случаи IgE-парапротеинемии сопровождались протеинурией Бенс-Джонса (таблица). Снижение уровня иммуноглобулинов G, A, M наблюдалось у 8 пациентов. Концентрация IgE в сыворотке была определена 3 пациентам. Измерение содержания IgE у таких пациентов имеет свои особенности. В связи с тем что концентрация IgE в сыворотке в норме очень мала — менее 100 кЕ/л (<0,3 мг/л), в случае IgE-парапротеинемии требуется дополнительное многократное разведение образца, несмотря на то что при стандартной постановке может определяться низкое значение IgE (эффект прозоны). У всех 3 пациентов при стандартной постановке концентрация IgE была менее 5 кЕ/л, а при дополнительном разведении — более 20 000 кЕ/л, в том числе у пациента со следовой Eλ-парапротеинемией.

Заключение. Исследование для исключения редких парапротеинов IgD и IgE должно быть проведено всем пациентам с изолированной секрецией моноклональных легких цепей иммуноглобулинов согласно протоколу диагностики парапротеинемий. В настоящее время нет антисывороток к IgD и IgE для приборов, использующих принцип капиллярного электрофореза, что ограничивает возможности лабораторий, оснащенных только приборами для капиллярного электрофореза. При исследовании концентрации IgE у пациентов с IgE-парапротеинами необходимо применять дополнительное разведение для исключения ложно заниженного результата.

Таблица. Характеристика пациентов с выявленной IgE-парапротеинемией

№ п/п	Год исследования	Город, из которого направлен материал	Возраст, лет	Пол	Моноклональный IgE (тип и количество)	Протеинурия Бенс-Джонса (тип и количество)
1	2004	Донецк	56	м	Ек 26,3 г/л	Bjк 0,12 г/сутки
2	2007	Нижний Новгород	52	ж	Eλ 44,9 г/л	Bjλ 7,62 г/сутки
3	2007	Москва	68	м	Eλ следовой	Bjλ 1,75 г/сутки
4	2008	Обнинск	70	ж	Eλ 32,0 г/л	Bjλ 3,05 г/сутки
5	2009	Пенза	39	ж	Eλ следовой	Bjλ следовой
6	2014	Москва	67	м	Eλ следовой	Bjλ следовой
7	2015	Казань	42	ж	Ек 19,6 г/л	Bjк следовой
8	2018	Тюмень	57	м	Ек 20,8 г/л	Bjк 2,34 г/сутки
9	2019	Саранск	42	ж	Eλ 20,3 г/л	Bjλ 2,05 г/сутки

Меликян А. Л., Суборцева И. Н., Гилязитдинова Е. А., Колошейнова Т. И., Шашкина К. С., Горгидзе Л. А., Куликов С. М.

БЕРЕМЕННОСТЬ У ПАЦИЕНТОК С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Вопросы планирования семьи для больных эссенциальной тромбоцитемией (ЭТ) являются актуальными в связи с детородным возрастом на момент установления диагноза, благоприятным прогнозом заболевания. Данные по беременности и рождению детей у женщин с ЭТ остаются разрозненными и редкими. Единых подходов по вопросам ведения пациенток

с ЭТ во время беременности не разработано. Мнения экспертов разнятся и зависят от индивидуального опыта исследователей. Одним из ключевых факторов, влияющих на исход беременности, является развитие и поддержание нормального маточно-плацентарного кровотока.

Цель работы. Описание исходов беременности у женщин с эссенциальной тромбоцитемией, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии».

Материалы и методы. В исследование включены все случаи наступления беременности у женщин с установленным диагнозом ЭТ. С 2014 по 2019 г. собраны сведения о 42 беременностях у 31 пациентки с ЭТ. Средний возраст на момент наступления беременности составил 35 лет, в 12 случаях возраст пациенток от 18 до 30 лет, в 19 случаях — от 31 года до 45 лет.

Результаты и обсуждение. Отягощенный акушерский анализ был у 18 пациенток, анамнез не отягощен в 13 случаях. Мутационный статус: Мутация JAK2 V617F выявлена в 20 (64,5%) случаях, CALR — 8 (25,5%), тройная негативная ЭТ — 3 (9,7%). Группа риска тромботических осложнений согласно шкале Marchioli определена как низкий риск тромботических осложнений в 27 (87%) наблюдениях, высокий — 4 (13%). Наследственная тромбофилия диагностирована у 12 (38%) пациенток, не выявлено мутаций в полиморфизмах генов тромбофилии — у 19 (62%), АФС -1. По поводу ЭТ лечение получили 24 (72,7%), без терапии 7 (22,3%). Во всех случаях пациентки получали препараты рекомбинантного интерферона альфа-2b. Неблагоприятный исход беременности (невынашивание в первом триместре) наблюдалось в 15 случаях (36%), роды — в 27 (64%).

Заключение. У пациенток с ЭТ нельзя исключить многофакторный механизм невынашивания беременности: отягощенный акушерский анамнез, наследственная тромбофилия, собственно заболевание (эссенциальная тромбоцитемия характеризуется высоким риском тромботических и геморрагических осложнений). Необходим регулярный мониторинг показателей общего анализа крови и мониторинг состояния плода. Ведение больных ЭТ во время беременности должно осуществляться при сотрудничестве гематолога и гинеколога. Терапия интерфероном-альфа может применяться на любых сроках беременности, так как препарат не оказывает тератогенного действия.

Минаева Н. В., Зорина Н. А., Хоробрых М. Н., Шерстнев Ф. С., Исаева Н. В., Парамонов И. В.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПОЛУЧЕНИЯ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У НЕРОДСТВЕННЫХ ДОНОРОВ

ФГБУН «КНИИ ГПК ФМБА»

Введение. Для успешного приживления трансплантата требуется содержание в нем $CD34^+$ клеток не менее 2×10^6/кг, но более предпочтительной считается доза не менее 4×10^6/кг массы тела реципиента. Существуют индивидуальные различия в способности к мобилизации ГСК в ответ на G-CSF у здоровых доноров.

Цель работы. Оценить количественные характеристики трансплантационного материала (ТМ), полученного от неродственных доноров локального регистра ФГБУН «КНИИ ГПК ФМБА», и определить факторы, влияющие на эффективность заготовки гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

Материалы и методы. Проанализированы количественные характеристики ТМ с учетом таких параметров, как возраст, масса тела, группа крови, содержание витамина D у 170 неродственных доноров в период 2015–2021 гг. Мобилизацию ГСК проводили филграстимом в дозе 10 мкг/кг, разделенной на 2 введения, в течение 3–4 дней, лейкаферез осуществлялся с использованием клеточных сепараторов Amicus и Spectra Optia на 4–5-й дни. Характеристики ТМ оценивали методом проточной цитофлюориметрии. Среди доноров было 66 (38,8%) женщин и 104 (61,2%) мужчины. В качестве оптимальной клеточности трансплантата (КТ) принята доза $CD34^+$ более 4×10^6/кг, субоптимальной — $(2–4)\times10^6$/кг включительно, недостаточной — менее 2×10^6/кг массы тела реципиента. Количественные значения представлены в виде медианы (Me), первого и третьего квартилей (Q1–Q3).

Результаты и обсуждение. Оптимальное содержание ГСК в трансплантате получено у 109 (64,1%) доноров, субоптимальное — у 46 (27,1%), недостаточное — у 15 (8,8%), что потребовало проведения повторных аферезов. Медиана содержания $CD34^+$/кг в клеточном продукте составила 6,3 (4,8; 9,5), 3,2 (2,4; 3,7), 1,5 (0,9; 1,9), а количество циркулирующих $CD34^+$ клеток/мкл в ПК в день афереза составило 71,6±4,3, 38,3±5,2, 26,5±4,3 соответственно. Оптимальная КТ получена при соотношении массы тела в парах реципиент/донор 0,92±0,04, субоптимальная 1,15±0,06, недостаточная 1,29±0,06. Получены достоверные различия между абсолютным количеством $CD34^+$ ($\times10^6$) клеток в ТМ, заготовленном от регулярных доноров крови и лиц, не являющихся таковыми, 309,9 (233,7; 1242,7) и 335,3 (262; 1787,5) соответственно ($p<0,001$), донорами женского и мужского пола 228 (172,2; 1512,2) и 398,72 (262,9; 1787,5) соответственно ($p=0,002$). Наибольшее количество $CD34^+$ ($\times10^6$) клеток получено от доноров с О (I) группой крови — 388,15 (306; 1787,5), наименьшее — с А(II) — 286 (208; 1242,7). Абсолютное количество $CD34^+$ ($\times10^6$) клеток в группе доноров с дефицитом витамина D (менее 20 нг/мл), меньше, чем у лиц без дефицита — 426,32 против 296,5, различия статистически незначимы, что, вероятно, связано с небольшой выборкой (n=38). Возраст доноров не влиял на количественные характеристики ТМ.

Заключение. Достаточная КТ за однократный лейкаферез может быть получена у большинства неродственных доноров на 4-е сутки мобилизации. У лиц мужского пола с О (I) группой крови, не являющихся регулярными донорами крови, отмечено большее содержание абсолютного количества $CD34^+$ клеток в ТМ. Представляется перспективным продолжение исследований взаимосвязи уровня витамина D и эффективности аферезов ГСК.

Миносян Л. А.

ПЛАНОМЕРНАЯ И ПРОГНОЗИРУЕМАЯ РАБОТА С ДОНОРСКИМИ КАДРАМИ НА КРАЙНЕМ СЕВЕРЕ В ПЕРИОД КОРОНАВИРУСА

Трансфузиологическое отделение ГБУЗ НАО «Ненецкая окружная больница имени Р.И. Батмановой»

Введение. В решении практических задач организация добровольного донорства в каждой стране требует проведения специальных исследований с целью выявления и учета ее экономических, национальных и правовых особенностей. Донорам, особенно в Арктической зоне России, необходима особая, своевременная социальная поддержка, так как на данный период в здравоохранении без успешного функционирования подразделения укомплектования донорскими кадрами невозможно оказывать высокотехнологичную и высокоспециализированную медицинскую помощь. На сегодня в современной медицине служба крови как раз базируется в основном на безвозмездном донорстве, а донорский корпус невозможно представить вне общества и без поддержки государства.

Цель работы. Изучить и проанализировать данные и возможности безвозмездного донорского движения в Заполярье.

Материалы и методы. Из архивных данных (объяснительная записка за 1959 г. к отчету окружной больницы: «основание: фонд 25, опись 1, дело 244, лист 10») в Ненецком АО донорский корпус начал формироваться 4 марта 1959 г. — на базе хирургического отделения был открыт пункт переливания крови (ППК)

в больнице и впервые несколько людей безвозмездно сдали кровь для пострадавшего, который получил тяжелую травму. С 14 апреля 1964 г. ППК был переориентирован в отделение переливания крови (ОПК) со своими штатами. В разные годы ППК, а затем ОПК окружной больницы располагались в различных тесных, приспособленных для скорых нужд, деревянных зданиях и помещениях. В октябре 2016 г. ОПК расположилось на первом этаже в новом современном пятиэтажном здании, продолжая укреплять донорское движение на Крайнем Севере. А в 2020 году ОПК было официально переименовано в Трансфузиологическое отделение. В настоящее время отделение продолжает оставаться единственным подразделением в составе многопрофильной больницы, которое полностью обеспечивает донорскими кадрами НАО и соответственно донорской крови, всеми компонентами донорской крови. Доноры, основные поставщики бесценного сырья — крови, являются ограниченным национальным ресурсом в Заполярье. Поэтому обеспеченность НОБ полноценными и безопасными компонентами донорской крови полностью зависит от уровня развития донорского движения и отношения руководства региона к донорам — «бойцам невидимого фронта».

Результаты и обсуждение. На период пандемии (2020–2021 гг.) в НАО не потеряли, а, наоборот, увеличили общее число доноров (в 2019 г. — 449 чел.; в 2020 г. — 464 чел.), хотя число первичных доноров при этом несколько уменьшилось. В отделении регулярно проводится день открытых дверей с приглашением молодых людей — потенциальных будущих доноров — на мониторинг и скрининг крови (с изучением антигенов фенотипа: C, c, Cw, D, E, e, Kell), а также антиэритроцитарных антител и экстраагглютининов анти-А1 до донации. В наших акциях принимают участие и работники Администрации округа. Позитивную работу ведут сами награжденные «Почетные доноры России», продолжая оставаться «мобильными», а некоторые уже «закончили второй круг» почетного донора и приближаются к завершению «третьего».

Заключение. Необходимо рассмотреть и принять закон «О награждении орденами и медалями доноров, которые сдали (сдают) кровь более 80 и 120 раз».

Михайлов А. М.[1], Бессмельцев С. С.[2], Семёнова Н. Ю.[2], Хмельницкая Н. М.[2], Один В. И.[3], Поляков А. С.[3]

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ, ВИЧ И ГЕРПЕС-ВИРУС-8-НЕГАТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ КАСТЛЕМАНА КАК АУТОИММУННЫЙ ПРОДУКТИВНЫЙ ВАСКУЛИТ

[1]Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, [2]Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России, [3]Кафедра факультетской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

Введение. Редкие болезни крайне сложны для системного изучения. Одним из таких заболеваний является болезнь Кастлемана (БК). Она протекает в виде двух гистологических вариантов: гиалиново-васкулярного и плазмоклеточного. Последний часто находили у ВИЧ-инфицированных больных или при инфицировании вирусом герпеса 8-го типа. За последние годы в мире обнаружено значительное количество больных БК без инфицирования этими инфекциями. Эту форму стали называть идиопатической. Учитывая повышенную продукцию иммуноглобулина G4, можно рассматривать БК как аутоиммунную патологию. Для этих заболеваний характерны системные поражения различных тканей, прежде всего сосудов.

Цель работы. Исследовать состояние микроциркуляторного русла в околоузловой ткани биопсированных лимфатических узлов больных гиалиново-васкулярным и плазмоклеточным типами БК и в секционном материале при плазмоклеточном типе болезни.

Материалы и методы. Обследовано 28 больных БК в возрасте от 30 до 65 лет, 13 женщин и 15 мужчин. У 15 человек диагностирован плазмоклеточный тип болезни, причем у 12 — с развитием POEMS-синдрома в виде демиелинизирующей полинейропатии. Ткани исследовались при окраске с гематоксилин-эозином. Всем больным проводилось обследование на ВИЧ, а при плазмоклеточном типе — гистохимическое исследование на наличие вируса герпеса 8-го типа (проф. В.В. Байков СпбГМУ им. Павлова). Инфекции исключены. Полинейропатию диагностировали электронейромиографией.

Результаты и обсуждение. У всех больных БК, независимо от морфологического типа, в окружающей лимфатический узел ткани были обнаружены явления продуктивного васкулита. Наиболее выраженным развитие васкулита обнаружено у больных плазмоклеточным типом БК с развитием POEMS-синдрома с вовлечением в процесс нескольких близлежащих сосудов с формированием причудливых форм. Некоторые сосуды полностью облитерировались. При исследовании секционного материала установлено, что оба больных страдали мультицентрическим вариантом плазмоклеточного типа БК, осложнившегося развитием POEMS-синдрома. При микроскопии во всех тканях имелись явления тяжелого продуктивного васкулита, наиболее выраженного в ткани почек, с полным склерозом всех клубочков. Данный больной имел течение БК 3 года с быстрым развитием хронической болезни почек, потребовавшей хронического гемодиализа в течение 2 лет. Химиотерапии больной не получал, прижизненная биопсия почки не проводилась. Отмечены васкулиты в ткани легкого, что объясняет выявленные нами ранее нарушения газодиффузии у одного больного, васкулит микрососудистого русла миокарда, васкулит в ткани кишечника, сопровождавшийся поносами и прогрессирующим похудением больного, в ткани печени. У больных гиалиново-васкулярным типом БК патологии внутренних органов клинически не отмечалось, несмотря на васкулит в перинодулярной ткани.

Заключение. Идиопатическая, не связанная с ВИЧ-инфекцией и вирусом герпеса человека 8-го типа, болезнь Кастлемана характеризуется постоянным развитием продуктивного васкулита микроциркуляторного русла, наиболее выраженного во внутренних органах, при плазмоклеточном типе с развитием POEMS-синдрома, определяющего смертельный исход при данном варианте.

Михайлов Е. С.[1], Глазунова В. В.[1], Тлевцежева А. А.[1], Черныш С. А.[1], Гранаткин М. А.[1], Спирин А. В.[1], Салогуб Г. Н.[2], Доронин В. А.[1], Никитин Е. А.[1], Птушкин В. В.[1]

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ ВЛИЯНИЯ НА ПРОГНОЗ ПЕРВИЧНОЙ ДИФФУЗНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

[1]ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, [2]ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

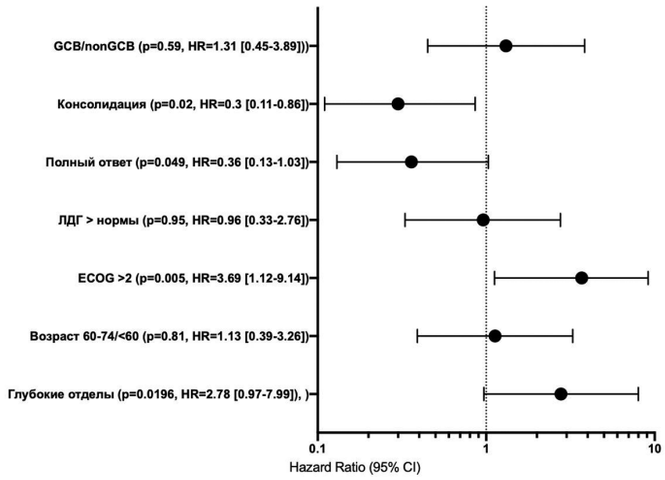
Введение. Первичные лимфомы центральной нервной системы (ПЛЦНС) — редкий вид экстранодальных неходжкинских лимфом. В подавляющем большинстве случаев они представлены диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой (ДВККЛ). Результаты лечения ПЛЦНС по-прежнему неудовлетворительны. 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет 30%. Прогностическую значимость имеют следующие факторы (шкалы IELSG, MSKCC): возраст, соматический статус, ЛДГ, вовлечение глубоких структур ЦНС, поражение ликвора. Кроме того, основную часть ПЛЦНС составляет менее благоприятный non-GCB вариант ДВККЛ.

Цель работы. Изучить влияние факторов прогноза на выживаемость пациентов с ПЛЦНС.

Материалы и методы. В настоящее ретроспективное исследование включено 45 пациентов с ПЛЦНС. Во всех случаях гистологическим типом была диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома. Анализ выживаемости проводился путем построения кривых Каплана – Мейера. Проанализировано влияние на ОВ следующих факторов: возраст старше 60 лет, уровень лактатдегидрогеназы выше нормы, ECOG 0–2/3–4, вовлечение глубоких отделов ЦНС, гистологический тип (GCB/nonGCB — алгоритм Hans), а также консолидирующая терапия в первой линии (высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток или лучевая терапия). Кроме того, в статистический анализ было включено достижение полного ответа на терапию первой линии.

Результаты и обсуждение. Медиана наблюдения составила 12 месяцев. Негативное влияние на ОВ оказывали следующие факторы: ECOG>2 (p=0,005, HR=3,69 [1,12–9,14]), вовлечение глубоких отделов ЦНС (структур, расположенных каудальнее базальных ядер) (p=0,0196, HR=2,78 [0,97–7,99]). Не получено статистически значимой разницы ОВ в зависимости от возраста (p=0,81, HR=1,13 [0,39–3,26]) (вероятно, данный факт обусловлен включением в анализ пациентов без значимой сопутствующей патологии (индекс коморбидности Charlson без учета возраста во всех случаях был 0 баллов) и уровня лактатдегидрогеназы (p=0,95, HR=0,96 [0,33–2,76])). Гистологический тип лимфомы не оказал негативного влияния на прогноз (p=0,59, HR=1,31 [0,45–3,89]). ОВ четко коррелировала с достижением полного ответа (p=0,049, HR=0,36 [0,13–1,03]) и проведением консолидирующей терапии (p=0,02, HR=0,3 [0,11–0,86]) в первой линии.

Заключение. ECOG 3–4 и вовлечение глубоких структур ЦНС являются неблагоприятными факторами прогноза ПЛЦНС. Использование консолидирующей терапии (аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток или лучевой терапии) продемонстрировало улучшение показателей общей выживаемости.



Михайлова Н. Б.[1], Никитин Е. А.[2], Волков Н. П.[1], Иванова М. О.[1], Калашникова О. Б.[1], Лепик К. В.[1], Борзенкова Е. С.[1], Шмидт Д. И.[1], Кондакова Е. В.[1], Кудяшева О. В.[1], Дмитриева Е. А.[2], Гиндина Т. Л.[1], Власова Ю. Ю.[1], Птушкин В. В.[2], Моисеев И. С.[1], Кулагин А. Д.[1]

АЛЛОГЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (АЛЛО-ТГСК) У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ (ХЛЛ) В ЭРУ НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

[1]НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, [2]ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы

Введение. Применение ингибиторов тирозинкиназы Брутона и BCL-2 радикально изменили течение ХЛЛ, включая пациентов высокого риска, что привело к значительному снижению потребности в алло-ТГСК. Тем не менее актуальность ТГСК сохраняется в эру новых препаратов, особенно у молодых пациентов с неблагоприятными хромосомными поломками. Несмотря на успехи в ТГСК, связанные со снижением токсичности режимов кондиционирования (РК) и улучшением профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), риски угрожающих жизни осложнений остаются высокими.

Цель работы. Оценить эффективность и токсичность ТГСК на фоне терапии ибрутинибом (ИБР) путем определения беспрогрессивной и общей выживаемости (БПВ, ОВ), структуры ответов, влияния ИБР на развитие рецидивов и РТПХ после ТГСК.

Материалы и методы. С 2006 по 2021 год в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой было выполнено 33 алло-ТГСК у пациентов с ХЛЛ высокого риска. Показаниями к ТГСК была резистентность к ИХТ (у пациентов с ТГСК до 2014 г.), отсутствие оптимального ответа или утрата ответа на ИБР, наличие комплексных цитогенетических поломок. Характеристика пациентов представлена в таблице. 15 пациентов получили ИБР до алло-ТГСК. Статус на момент ТГСК: ПР — 8 (24,2%), ЧР — 12 (36,4%), стабилизация/прогрессирование (стаб/прогр) — 13 (39,4%). При этом стаб/прогр имелись у 8 из 18 (44,4%) пациентов, не получавших ИБР, и у 5 из 15 (33,3%) пациентов из группы с ИБР.

Результаты и обсуждение. У 29 (88%) пациентов имело место приживление трансплантата, в 3 случаях произошло восстановление собственного гемопоэза и 1 пациент погиб до приживления. После ТГСК структура ответа была следующая: ПР — 24 (80%), ЧР — 1 (3,33%), прогрессирование — 5 (16,7%). Таким образом, произошла конвертация из ЧР/стаб/прогр в ПР у 15 пациентов. 2-летняя ОВ во всей группе составила 73,3%, 2-летняя БПВ — 62,5%. Среди пациентов с «бридж»-терапией ИБР 2-летняя ОВ достигла 100% по сравнению с 54,5% в группе без ИБР (p=0,0068), 2-летняя БСВ — 88,9% (с ИБР) по сравнению с 43,2% (без ИБР), p=0,0058. Пациенты, находившиеся в ремиссии ХЛЛ (ПР+ЧР) перед ТГСК, имели лучшие показатели выживаемости по сравнению с пациентами с активным ХЛЛ: 2-летняя ОВ — 94,4% по сравнению с 38,5%, (p=0,00073), 2-летняя БСВ — 83,0% по сравнению с 15,1% (p=0,0018). В нашем исследовании не было выявлено влияния неблагоприятных цитогенетических аномалий на ОВ и БСВ. В посттрансплантационном периоде зарегистрировано 7 рецидивов ХЛЛ (в т.ч. у 5 пациентов, не получавших ранее ИБР). Из них 2 пациента достигли ПО на фоне приема ИБР, 1 пациент — ЧР. У 21 (67,7%) пациента развилась оРТПХ, из них у 14 — 3–4 степени. Наличие ИБР до ТГСК не влияло развитие оРТПХ. ХрРТПХ любой степени тяжести имелась у 8 пациентов.

Таблица. Характеристика пациентов

Характеристика	Значение
Всего пациентов	33
Пол, м/ж, n (%)	25 (75,8) / 8 (24,2)
Возраст, лет, медиана (диапазон)	49 (32–67)
Del17p до ТГСК (в том числе в комплексном кариотипе), n (%)	9 (27)
Комплексный кариотип без del17p, n	1
Линий предшествующей терапии, медиана (диапазон)	3 (1–8)
Ибрутиниб как «бридж» перед ТГСК, n (%)	15 (45)
Венетоклакс перед ТГСК, n (%)	4 (12)
Немиелоаблативный режим кондиционирования, n (%)	33 (100)
Флюдарабин+бендамустин	14 (45,2)
Другие флюдарабинсодержащие режимы	14 (45,2)
Прочие режимы	5 (9,6)
Донор, n (%)	
Родственный HLA-совместимый	11 (33,3)
Неродственный /в т.ч. с несовместимостью по 1 гену	22 (66,6)/6(18,2)
Гаплоидентичный	0
Показания к ибрутинибу после ТГСК, n (%)	
Профилактика рецидива и РТПХ	10 (30)
Лечение рецидива	2 (6)
Лечение РТПХ	4 (12)
Время наблюдения во всей группе, мес., медиана (диапазон)	26,4 (1,8–179,2)
Время наблюдения за выжившими пациентами, мес., медиана (диапазон)	42,7 (2,7–179,2)

В 4 случаях был назначен ИБР, который привел к полному или частичному разрешению хрРТПХ.

Заключение. ТГСК остается актуальной для пациентов с высоким риском и утратой/субоптимальным ответом на фоне ИБР. Применение ИБР до ТГСК улучшает показатели ОВ и БСВ. ИБР эффективен в лечении хрРТПХ. Необходимо получить больше данных для определения роли иБТК для профилактики рецидивов и развития хрРТПХ.

Мишин Г. В., Зоренко В. Ю., Карпов Е. Е., Садыкова Н. В., Голобоков А. В., Сампиев М. С., Петровский Д. Ю., Королева А. А., Ткачук А. И., Ким А. Ю., Полянская Т. Ю.

МОДУЛЬНОЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ КОЛЕННОГО СУСТАВА У ПАЦИЕНТА С ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ ГЕМОФИЛИИ А

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Модульные эндопротезы коленного сустава — импланты, позволяющие замещать части диафизов бедренной и большеберцовой костей.

Цель работы. Модульные эндопротезы коленного сустава — импланты, позволяющие замещать части диафизов бедренной и большеберцовой костей.

Материалы и методы. В 2007 г. пациенту с тяжелой формой А выполнена корригирующая остеотомия левого бедра. В течение года после операции консолидация наступила в порочном положении, отмечалось изменение оси конечности. В дальнейшем деформация прогрессировала, и пациент отметил укорочение конечности. При измерении разница в длине конечности составила 4 см. Выполнение первичного эндопротезирования с использованием эпифизарных моделей эндопротезов не представлялось возможным из-за значительного костного дефекта диафиза бедренной кости.

Результаты и обсуждение. В 2009 г. в связи с прогрессирующей деформацией левого коленного сустава и укорочением левой нижней конечности на 4 см выполнено тотальное эндопротезирование левого коленного сустава с замещением части диафиза бедра. Мы использовали модульный эндопротез коленного сустава, при этом нам удалось удлинить конечность на 3 см. Операция проходила на фоне гемостатической терапии концентратом фактора VIII. Послеоперационный период проходил гладко, рана зажила первичным натяжением. В результате реабилитации в течение двух недель после операции в левом коленном суставе достигнута подвижность 90 гр.

Заключение. Использование модульных эндопротезов возможно у больных гемофилией на фоне гемостатической терапии. При необходимости возможно изменять длину конечности, подбирая различные импланты.

Момот А. П.[1], Николаева М. Г.[1], Мамаев А. Н.[1], Момот Д. А.[2], Неймарк М. И.[2], Эпп Д. П.[2]

РАННИЕ СДВИГИ СО СТОРОНЫ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА, ФИБРИНОЛИЗА И ВОСПАЛЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЕ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

[1]Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. Коронавирусная инфекция 2019 года (COVID-19), в настоящее время являющаяся всемирной пандемией, представляет собой заболевание, вызванное коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2). Эта инфекция носит подчас непредсказуемый характер по своим исходам, что предопределяет необходимость поиска критериев для раннего выделения группы высокого риска по неблагоприятному исходу с целью интенсификации терапии в соответствующих случаях.

Цель работы. Определить на ранней стадии заболевания маркеры системы гемостаза, фибринолиза и воспалительной реакции, имеющие прогностическое значение у больных с тяжелым течением вирусной инфекции COVID-19.

Материалы и методы. Проведено обследование 143 больных с тяжелым течением вирусной пневмонии COVID-19, находящихся в ОРИТ с КТ 2–3 (выписан 81 человек, умерли 62, летальность во время пребывания в стационаре составила 43,4%). Помимо оценки клинических проявлений инфекции, при поступлении в госпиталь изучались особенности функционирования гемостатических и фибринолитических реакций, а также проявления воспалительной реакции. В частности, помимо рутинной коагулограммы проводилось исследование сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза (число тромбоцитов в крови, фактор 4 тромбоцитов, фактор Виллебранда, металлопротеиназа ADAMTS-13, эндотелин 1), коагуляционного (тканевой фактор, интенсивность генерации тромбина по калиброванной тромбографии, активность факторов II, V, VIII и XIII), антикоагулянтного (TFPI, антитромбин, протеины С и S, АПС-резистентность, тромбомодулин) и фибринолитического (плазминоген, t-PA, u-PA, PAI 1, TAFI, альфа2-антиплазмин, комплекс «плазмин – антиплазмин», D-димер). Наряду с этим оценивались уровни иммуновоспалительных маркеров (IL 1, IL 6, ФНО-альфа, неоптерин).

Результаты и обсуждение. Найдено, что больным с фатальным исходом в первые сутки наблюдения в стационаре были свойственны: более высокое, чем у выживших больных, содержание D-димера (Me 759,6 нг/мл [95% ДИ 353,7–1145,1] против 369,1 нг/мл [95% ДИ 217,8–593,7 нг/мл], p=0,0073); увеличение уровня тромбомодулина (Me 6,80 нг/мл [95% ДИ 5,86–8,92] против 5,49 нг/мл, [95% ДИ 4,48–5,89 нг/мл], p=0,017), уровня фактора Виллебранда (Me 470,8% [95% ДИ 418,3–546,6%] против 386,0% [95% ДИ 354,3–402,5%], p=0,0034), содержания комплекса t-PA-PAI 1 (Me 54,0 нг/мл, [95% ДИ 14,6–94,0] против 17,7 нг/мл [95% ДИ 12,1–29,9 нг/мл], p=0,038), а также уровня IL 6 (Me 279,0% [95% ДИ 103,1–425,0] против 131,5 нг/мл [95% ДИ 24,9–351,3 нг/мл], p=0,011).

Заключение. Представленные данные носят предварительный характер (ведется дополнительный набор материала), но принятие их во внимание позволит, очевидно, приблизиться к персонифицированному подходу для лечения тяжелых больных COVID-19, выделяя группу риска по неблагоприятному исходу, нуждающуюся в более интенсивной терапии.

Моор Ю. В., Голышкова О. С., Просвирина Н. В.

КРИТЕРИИ ОТБОРА ДОНОРОВ ДЛЯ ЗАГОТОВКИ АНТИКОВИДНОЙ ПЛАЗМЫ

ГБУЗ НСО «НКЦК», Новосибирск

Введение. С декабря 2019 г. по настоящее время в мире отмечаются случаи заражения новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Согласно ВМР «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» одним из способов лечения является использование антиковидной плазмы с вируснейтрализующей активностью плазмы в разведении 1:160, что ставит новые задачи перед учреждениями службы крови по производству иммунной плазмы. Новосибирский клинический центр

крови (НКЦК) с 22 мая 2020 года осуществляет заготовку антиковидной плазмы.

Цель работы. Определить критерии отбора доноров для заготовки антиковидной плазмы с вируснейтрализующей активностью антител в клинически значимом титре.

Материалы и методы. Медицинская информационная система Новосибирской области (МИС НСО), Федеральный регистр лиц, больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Исследование донорской крови на наличие антител к возбудителю коронавирусной инфекции осуществлялось при помощи серологического теста ARCHITECT SARS-CoV-2 IgG-II Quant, Abbott, для качественного и количественного определения антител IgG.

Результаты и обсуждение. В период с 11 января по 30 ноября 2021 г. в НКЦК выполнено 49 393 донации крови, скрининг антител IgG к SARS-CoV-2 проведен для 20 286 донаций, из них антиковидная плазма заготовлена от 3804 донаций (18,75% от общего числа проведенных исследований). Отбор доноров для заготовки антиковидной плазмы осуществлялся согласно требованиям приказа Минздрава России от 28 октября 2020 г. № 1166н с учетом данных МИС НСО и Федерального регистра лиц, больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19. С января по март 2021 г. отбор доноров осуществлялся без учета давности перенесенного заболевания, в период с апреля по ноябрь 2021 г. — давность заболевания учитывалась (не более 12 месяцев) с приоритетом для заготовки иммунной плазмы после перенесенного заболевания от 1 до 6 месяцев. В изучаемом периоде анализу подвергнуты 20 286 результатов исследования на наличие антител IgG к SARS-CoV-2. За период январь – март 2021 г. проведено 10 536 исследований, из них титр 1:160 и выше выявлен в 1076 случаях (10,21%), заготовлено 644 литра антиковидной плазмы, в 6812 случаях (64,65%) титр антител составил 1:80 и ниже, в 2648 (25,13%) — антитела не выявлены, иммунная плазма не заготавливалась. За период апрель — ноябрь 2021 г. проведено 9750 исследований, из них титр 1:160 и выше выявлен в 2728 случаях (27,98%), заготовлено 682 литра антиковидной плазмы, в 5862 случаях (60,12%) титр антител составил ниже 1:80, в 1160 (11,89%) — антитела не выявлены, иммунная плазма не заготавливалась. При анализе 2728 случаев с клинически значимым титром статистически достоверно больше оказалось доноров с давностью перенесенного заболевания до 6 месяцев — 1859 случаев (68,14%), в 869 случаях (31,85%) – доноры с перенесенной коронавирусной инфекцией в анамнезе с давностью от 6 до 12 месяцев. В группах доноров с титром 1:80 и невыявленными антителами статистически достоверной разницы от сроков перенесенного заболевания не выявлено.

Заключение. Одним из важных критериев отбора доноров для заготовки антиковидной плазмы является давность заболевания, достоверно чаще (68,14%) клинически значимый титр антител определяется у доноров с давностью перенесенного заболевания до 6 месяцев.

Мордвинова Е. В.[1], Кузьмина Т. П.[1], Наумова К. В.[2]

ВЫЯВЛЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ЭНДОТЕЛИНА-1 В КРОВИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

[1]Клиники ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, [2]ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

Введение. Множественная миелома (ММ) — это злокачественное плазмоклеточное новообразование, характеризующееся клональной пролиферацией злокачественных плазматических клеток в костном мозге, моноклональным белком в крови и/или моче и ассоциированное с органной дисфункцией. Является вторым по распространенности гематологическим злокачественным новообразованием. ММ составляет 1% всех раковых заболеваний, ежегодно регистрируется около 86 000 новых случаев по всему миру. Средний возраст постановки диагноза составляет 70 лет. Средняя общая выживаемость для ММ оставалась стабильной на уровне 30 месяцев в течение 1990-х годов, увеличилась до 43 месяцев к 2008 году и далее увеличилась до 60 месяцев для пациентов, диагностированных в 2015 г. Ввиду возраста частота кардиоваскулярных явлений у пациентов с ММ составляет порядка 72%. Наиболее часто встречающейся сердечно-сосудистой патологией у больных ММ является артериальная гипертензия. На сегодня известно, что ключевым компонентом в патогенезе артериальной гипертензии является эндотелиальная дисфункция. Причинами ее развития среди пациентов с ММ являются и возрастные изменения сердечно-сосудистой системы, и проявления самой ММ, ассоциированной с развитием анемии, синдрома гипервязкости, гиперкальциемии, и последствия противоопухолевой терапии, а также особенности образа жизни (курение, гиподинамия, диета с преобладанием белка, чрезмерное употребление поваренной соли).

Цель работы. Выявить особенности изменения содержания эндотелина-1 в крови у больных множественной миеломой.

Материалы и методы. Исследование было выполнено на базе гематологических отделений № 1 и 2 клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, г. Самара. Было обследовано 43 пациента с впервые выявленной множественной миеломой IIA стадии в сочетании с артериальной гипертензией 1-й степени до начала противоопухолевой терапии (1-я группа) и после 3-го курса лечения (2-я группа) по схеме VCD (бортезомиб, циклофосфамид, дексаметазон). Третью группу составили 46 пациентов с артериальной гипертензией 1-й степени без множественной миеломы. Медиана возраста составила 64, 64 и 62 года соответственно. Лабораторные исследования включали в себя определение содержания в крови эндотелина-1 (ЭТ-1).

Результаты и обсуждение. Повышенное содержание ЭТ-1 в крови наблюдалось и в 1-й, и в 3-й группах. Однако в 1-й группе уровень ЭТ-1 (СО 90,31;95%; ДИ 74,47–114,79) по сравнению с 3-й группой (СО 80,86; 95%; ДИ 69,71–109,95) был статистически значимо выше (p=0,000066). Во 2-й группе содержание ЭТ-1 (СО 107,41; 95%; ДИ 88,56–136,52) по сравнению с 1-й группой (СО 90,31;95%; ДИ 74,47–114,79) статистически значимо выше (p=0,0000001).

Заключение. Развитие множественной миеломы приводит к более выраженному повышению содержания эндотелина-1 в крови. Противомиеломная терапия по схеме VCD приводит к росту уровня данного биомаркера. Это свидетельствует об усугублении эндотелиальной дисфункции.

Мустяцэ В. Г.[1], Никифор Л. А.[2], Мустяцэ Л. З.[1]

МЕНЕДЖМЕНТ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ С ПЕРВИЧНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЛИМФАТИЧЕСКОГО ГЛОТОЧНОГО КОЛЬЦА

[1]Государственный университет медицины и фармации им. Н. Тестемицану, Институт онкологии, [2]Государственный университет медицины и фармации им. Н. Тестемицану

Введение. Пациенты с генерализованными и рецидивирующими неходжкинскими лимфомами (НХЛ) носоглотки испытывают выраженное бремя болезни и неблагоприятное влияние на качество жизни и работоспособность.

Цель работы. Выявление актуальных аспектов диагностики НХЛ с первичным поражением носоглотки, оценка результатов лечения.

Материалы и методы. Аналитическое, когортное исследование включило 66 пациентов с НХЛ носоглотки, находившихся под наблюдением Института онкологии в 2014–2021 гг. Диагноз подтверждён гистопатологическим и иммуногистохимическим исследованиями. Возраст составил 19–86 лет (медиана — 58,4±2,14 года). I стадия НХЛ диагностирована в 10 (15,2%) случаях, II — в 36 (54,5%), III — в 8 (12,1%) и IV — в 12 (18,2%). Проводилась

полихимиотерапия (ПХТ) по схемам CVChlP, R-CVChlP, CHOP, R-CHOP и локорегиональная радиотерапия (ЛРТ) в случаях объёмных или остаточных опухолей. Краткосрочные результаты лечения оценивались по шкале ECOG и частоте полной ремиссии (ПР). Отдалённые результаты были представлены 1- и 5-летней общей выживаемостью (ОВ).

Результаты и обсуждение. НХЛ носоглотки преобладали у женщин (58%) и пациентов старше 60 лет (42,4%). При постановке диагноза шкала ECOG составляла 1–3. Агрессивные НХЛ преимущественно (76,1%) диагностировались в I и II стадии в связи с ранее проявившимся бременем болезни. Первичный очаг опухоли чаще был локализован в глоточной (33 (50%) случая) и нёбных миндалинах (22 (33,3%) случая). Поражение нёбных миндалин часто встречалось после 60 лет, глоточных миндалин — в 40–59 лет. ПР достигнута в 10 (100%) случаях с I стадией после ПХТ и ЛРТ. ПР получена у 21 (67,7%), частичная (ЧР) — у 7 (22,6%) при II стадии НХЛ после ПХТ и ЛРТ. Во II стадии НХЛ ПР была достигнута у 1 (25%), ЧР — у 2 (50%) больных, получавших ПХТ. В III стадии ПР была зарегистрирована у 1 (20%), ЧР — у 2 (40%) пациентов, пролеченных ПХТ и ЛРТ. ПР получена в 2 (66,7%) случаях, ЧР — в 1 (33,3%) с III стадией, пролеченной только ПХТ. При НХЛ IV стадии ПР получена в 1 (11,1%) случае, ЧР — в 5 (55,6%) после ПХТ и ЛРТ. У пациентов с IV стадией, получавших только ПХТ, ПР развилась у 1 (33,3%), ЧР — у 2 (66,7%). Достоверные различия в частоте ПР в III (12,5%) и IV (8,3%) стадии ($p>0,05$) отсутствовали. Независимо от стадии более высокая частота ПР была зарегистрирована после ПХТ и ЛРТ (97,1%) по сравнению с ПХТ (2,9%). Шкала ECOG составила 0–1 при лечении ПХТ и ЛРТ во всех случаях с ПР и ЧР. ОВ составила 79,9% к одному году и 34,5% к 5 годам. Одно- и 5-летняя ОВ была значительно выше в I и II стадии НХЛ — 96,1 и 64,2% соответственно. В III и IV стадии 1- и 5-летняя ОВ составила 79,9 и 34,5%.

Заключение. Первичные НХЛ носоглотки характеризовались преимущественным поражением глоточной миндалины у женщин старше 60 лет. Агрессивные НХЛ обычно выявлялись в I и II стадии из-за прогрессирующего бремени болезни. Показатели ПР и ОВ оказались выше после схемы R-CHOP с последующей ЛРТ.

Мустяцэ В. Г.

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ РЕЦИДИВОВ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Государственный университет медицины и фармации им. Н. Тестемицану, Институт онкологии

Введение. Множественная миелома (ММ) — одна из наиболее частых злокачественных опухолей в структуре заболеваемости новообразованиями системы крови, характеризующаяся на поздних стадиях рецидивирующей эволюцией, неблагоприятным прогнозом и негативными социально-экономическими последствиями. Согласно критериям IMWG у 20% пациентов наблюдаются агрессивные рецидивы, определяемые на основании неблагоприятной цитогенетики.

Цель работы. Оценка эффективности таргетной химиотерапии при рецидивах ММ.

Материалы и методы. Проведено клинико-аналитическое исследование трех случаев: мужчины 55 лет, двух женщин 49 и 65 лет с ММ IIIA стадии. Диагноз установлен в Институте онкологии Молдовы первым двум пациентам в 2007 и 2012 г., более старшей пациентке — в декабре 2017 г. Период от начала заболевания до постановки диагноза составил соответственно 2, 6 и 8 месяцев. Диагноз подтвержден цитологическим, иммуногистохимическим исследованиями костной ткани, костного мозга и иммунологическим анализом ELISA. Стадия ММ в каждом случае определялась в соответствии с Системой стадирования Durie-Salmon и Пересмотренной международной системой стадирования (Revised International Staging System).

Результаты и обсуждение. У пациентов в анамнезе был анемический синдром, боль в костях и связанная с этим значительно сниженная подвижность с показателем 3–4 по шкале ECOG-WHO. Процентное содержание миеломных клеток в аспиратах костного мозга, представленных в основном проплазмацитами, колебалось в пределах 21–30–85%. У всех пациентов был тип IgG и диссеминированная диффузно-очаговая рентгенологическая форма ММ. Два более молодых пациента пролечены химиотерапией первой линии по схеме VAD. Пациентка старшего возраста в связи с сопутствующими заболеваниями получила химиотерапию с циклофосфамидом, винкристином и преднизолоном, а затем — талидомидом и дексаметазоном на фоне терапии антикоагулянтами и дезагрегантами. Двум пациентам ввиду недостаточной эффективности схемы VAD была назначена лучевая терапия зон скелета с выраженным болевым синдромом с целью локального контроля заболевания. Во всех трех случаях достигнуты только нестабильные частичные ответы. Прогрессирование ММ с появлением новых остеолитических очагов произошло у двух более молодых пациентов через 3 года. У старшей пациентки констатировали симптоматический и биохимический рецидив через 1,5 года от начала лечения. Ввиду рефрактерной эволюции проводили лечение схемами CyBorD и BVD с включением ингибиторов протеасом (ИП). У пациентов были получены длительные ответы VGPR. Выживаемость с момента постановки диагноза составила в годовом исчислении 7, 8,6 и 4 (у старшей пациентки). При госпитализации серьезных побочных эффектов зарегистрировано не было. Статус по шкале ECOG-WHO был восстановлен у мужчины до 0, у женщин до 1.

Заключение. Таргетная химиотерапия ИП оказалась эффективной в описанных запущенных рецидивирующих и рефрактерных случаях ММ. Несмотря на исследование, доложенное в рамках Case Report, можно заключить об эффективности таргетной химиотерапии независимо от возраста, пола, лечения первой линии и продолжительности заболевания.

Мустяцэ Л. З., Пынзарь С. Г., Мустяцэ В. Г., Сгибнева-Бобейко Н. В.

К ВОПРОСУ ОБ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИИ

Государственный университет медицины и фармации им. Н. Тестемицану, Институт онкологии

Введение. Эссенциальная тромбоцитемия является опухолевым заболеванием, основным проявлением которого служит гиперплазия мегакариоцитарного ростка костного мозга с развитием гипертромбоцитоза в крови.

Цель работы. Определение актуальных клинико-диагностических аспектов и оценка результатов лечения эссенциальной тромбоцитемии.

Материалы и методы. За период с 1998 по 2020 год под наблюдением Института онкологии Молдовы находилось 155 пациентов с данной патологией, верифицированных гистопатологическим анализом трепанобиоптата подвздошной кости и молекулярно-генетическим анализом периферической крови в выборочных случаях. Мужчин было 44 (28,4%), женщин — 111 (71,6%). В 11 случаях лечение проводили α-интерфероном, в остальных — гидроксикарбамидом.

Результаты и обсуждение. У 28 (18,1%) больных диагноз эссенциальной тромбоцитемии был уточнён при плановом обращении к семейному врачу и обнаружении в общем анализе крови гипертромбоцитоза. Клинические проявления болезни имелись у 127 (81,9%) пациентов. Основными симптомами эссенциальной тромбоцитемии являлись кровотечения и тромбозы. Геморрагические проявления были вариабельными, имели различную интенсивность,

локализацию и, как правило, рецидивировали. Наиболее часто наблюдали желудочно-кишечные (18 больных, или 14,2%), десневые и носовые кровотечения (21 больных, или 16,5%), появление экхимозов (10 больных, или 7,9%). Тромбозы локализовались преимущественно в микроциркуляторном русле и реже в крупных сосудах. Симптомами церебральной ишемии служили головная боль и шум в ушах (104 больных, или 81,9%), головокружения (37 больных, или 29,1%), парестезии в пальцах рук и ног (36 больных, или 28,4%). Тромбозами крупных сосудов заболевание эволюционировало в 5 (3,9%) случаях, в нижних конечностях с развитием сухой гангрены в одном случае и тромбофлебита в 4, коронарных артериях с развитием острого инфаркта миокарда в 7 (5,3%), мозговых артериях в 5 (3,9%) и печёночных венах с синдромом Бадда – Киари в 1 (0,7%). Эритроцитоза и лейкоцитоза в общем анализе крови выявлено не было. Число тромбоцитов варьировало от $470x10^9$ до $1500x10^9$/l. Сдвиг в лейкоцитарной формуле всего до единичных миелоцитов и метамиелоцитов был выявлен в единичных случаях. Лечение α-интерфероном проведено у 11 пациентов, включая 3 беременных женщин. Остальные пациенты получали гидроксикарбамид. Во всех случаях была получена неполная ремиссия. Все беременности на фоне длительно используемого интерферона в терапевтических дозах закончились рождением доношенных здоровых детей. До летального исхода прослежены 10 пациентов. Показатель общей выживаемости через год составил 96,8%, через 3 года — 94,4% и через 5 лет — 91,1%.

Заключение. Желудочно-кишечные, десневые, носовые кровотечения и симптомы церебральной ишемии можно считать наиболее частыми современными клиническими проявлениями эссенциальной тромбоцитемии. Гипертромбоцитоз в крови значительно преобладал над незначительным лейкоцитозом. Лечение α-интерфероном способствует высокой общей выживаемости больных.

Назарова Е. Л., Сухорукова Э. Е., Дьяконов Д. А., Самарина С. В.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ СИНДРОМА РИХТЕРА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России»

Введение. Прогрессирование и трансформация в лимфому высокой степени злокачественности диагностируется у 2–15% пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ). Большинство случаев трансформации исходного клона ХЛЛ относится к non-GCB-подтипу по иммуногистохимическому алгоритму Hans. Генетические изменения при трансформации Рихтера занимают промежуточное положение между ХЛЛ и ДВККЛ.

Цель работы. Оценить вклад полиморфизма генов иммунного ответа в развитие синдрома Рихтера у больных хроническим лимфолейкозом.

Материалы и методы. Обследовали 5 больных ХЛЛ с прогрессией заболевания, которая подтверждена гистологическими и иммуногистохимическими методами. Материалом для исследования послужила геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической венозной крови. Генотипирование 21 полиморфного участка 15 генов иммунного ответа осуществляли методом полимеразной цепной реакции с аллель-специфичными праймерами и с электрофоретической детекцией продуктов реакции в агарозном геле (НПФ «Литех», Россия). Для сравнения частот аллелей между различными группами использовали двусторонний F-критерий Фишера. Различия считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. Основным механизмом гистологической прогрессии ХЛЛ считается нарушение регуляции клеточного цикла путем инактивации работы генов TP53 и CDKN2A, что наблюдается примерно в половине случаев. Треть наблюдений ассоциируется с трисомией 12-й хромосомы. Несмотря на то что при синдроме Рихтера могут встречаться изменения, наблюдаемые в том числе при *de novo* ДВККЛ, его геномный профиль уникален. К молекулярно-генетическим факторам риска трансформации ХЛЛ относят экспрессию В-клеточным рецептором опухолевого клона гена IGHV4-39 и CD38 (а именно наличие G-аллеля как варианта генетического полиморфизма), а также отсутствие del13q14. Среди обследованных вышеупомянутые признаки трансформации отсутствовали. В качестве дополнительных генетических критериев синдрома Рихтера оценили участие полиморфизма генов иммунного ответа в развитии прогрессирования заболевания. Данные генотипирования у пациентов с трансформацией сравнивали с частотой обнаружения аллелей и генотипов у больных ХЛЛ без синдрома Рихтера (n=172). Обнаружено, что у пациентов с ХЛЛ и гистологической трансформацией в более агрессивный вариант течения лимфопролиферативного заболевания чаще выявлялось носительство мутантных гомозигот генов TLR4 1196C>T (p=0,03), TNF-α-308G>A (p=0,006), IL1β 3953C>T (p=0,01), аллеля и гомозигот дикого типа гена IL6-174G (p=0,006) и IL6-174GG (p=0,006). Выявленные генетические особенности могут увеличивать шанс трансформации ХЛЛ в злокачественную лимфому в 13 (95%CI: 1,134–158,794), 21 (95%CI: 1,583–285,302), 9 (95%CI: 1,209–77,002), 14 (95%CI: 1,583–134,555) и 23 (95%CI: 2,814–188,013) раза соответственно.

Заключение. Учитывая важную роль полиморфизма генов в модуляции функционирования иммунной системы, нельзя исключить их дополнительный вклад в процессы трансформации лимфоидных элементов при ХЛЛ. Данное исследование является пилотным. Полученные результаты о роли генов TLR4 1196C>T, TNFα-308G>A, IL1β 3953C>T, IL6-174G>C в возникновении синдрома Рихтера предстоит подтвердить в выборках большего размера.

Накастоев И. М., Грачев А. Е., Рыжко В. В., Грибанова Е. О.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИ-CD38 МОНОКЛОНАЛЬНОГО АНТИТЕЛА В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ИЗ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Несмотря на значительное улучшение результатов терапии больных множественной миеломой (ММ), актуальной проблемой остается лечение пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами, такими как цитогенетические аберрации высокого риска, повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), омоложенный тип плазматических клеток в костном мозге.

Цель работы. Оценить эффективность индукционной терапии с включением анти-CD38 моноклонального антитела (даратумумаб) у больных ММ из группы высокого риска

Материалы и методы. В исследование включали пациентов с впервые диагностированной ММ с наличием как минимум одного из факторов неблагоприятного прогноза: цитогенетические аберрации высокого риска; повышенная активность ЛДГ; незрелый тип плазматических клеток в костном мозге. Программа лечения состояла из 4 курсов терапии по схеме — даратумумаб, бортезомиб и дексаметазон (Dara-VD)

Результаты и обсуждение. В исследование было включено 7 больных (6 женщин, 1 мужчина). Медиана возраста составила 59 лет (41–62). Все пациенты имели III стадию по R-ISS. Повышенная активность ЛДГ отмечалась в 4 случаях, у 5 пациентов были обнаружены незрелые плазматические клетки в костном мозге, неблагоприятные цитогенетические аберрации были выявлены у 4 больных. При этом у 5 пациентов наблюдалось сочетание нескольких неблагоприятных факторов. Индукционная терапия, включающая 4 курса

по программе Dara-VD была выполнена 6 больным. Одному пациенту проведение 4-го курса было отложено в связи с развитием новой коронавирусной инфекции COVID-19. Однако у этого больного уже после второго курса Dara-VD была получена иммунохимическая ремиссия. Из осложнений, связанных с введением даратумумаба, у 3 пациентов наблюдалась инфузионная реакция 1–2-й степени на первое введение препарата, на последующие инфузии реакций не было. Все пациенты, включенные в исследование, ответили на терапию: у 4 пациентов был получен очень хороший частичный ответ (ОХЧО), у 3 частичный ответ (ЧО). В 3 случаях ОХЧО был достигнут после 3-го курса и в 1 — после 2-го курса. ЧО был получен после 1-го курса в 6 случаях и после 2-го курса в одном.

Заключение. Использование новых препаратов с доказанной эффективностью в отношении пациентов стандартного риска не всегда столь же эффективно у пациентов с неблагоприятным прогнозом. Получение максимально глубокого ответа является важной задачей индукционной терапии, в особенности у пациентов из группы высокого риска. Несмотря на наличие факторов неблагоприятного прогноза, все пациенты, включенные в исследование, ответили на лечение. При этом у 6 из 7 пациентов ЧО был получен уже после 1-го курса. Включение пациентов в протокол лечения продолжается. Окончательные результаты планируется опубликовать после завершения исследования.

Накастоев И. М., Соловьев М. В., Рыжко В. В., Менделеева Л. П., Грибанова Е. О.

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА С ПОРАЖЕНИЕМ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА. ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Экстрамедуллярное поражение, или экстрамедуллярная миелома (ЭМ), встречается приблизительно в 4–16% случаев впервые диагностированной множественной миеломы (ММ) и в 6–20% при развитии рецидива заболевания и приводит к плохим результатам лечения даже при использовании новых препаратов. Частота поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) менее 1%.

Цель работы. Представляем случай поражения ЖКТ в рецидиве ММ.

Материалы и методы. Пациентка 56 лет с диагнозом ММ, протекающая с секрецией λ свободных легких цепей (СЛЦ), распространенным остеодеструктивным процессом, костными плазмоцитомами правой лучевой кости и левой бедренной кости, IIIA стадия (Durie-Salmon), I стадия (ISS).

Результаты и обсуждение. В июне 2019 г. появилась боль в правом предплечье. При ПЭТ-КТ были выявлены множественные очаги в костях скелета, в том числе в правой лучевой кости. В пунктате костного мозга (КМ) 1,6% плазматических клеток (ПК) с аберрантным фенотипом ($CD138^+CD38^+CD45^-CD19^-CD117^±CD81^-CD56^-CD27^-$). В биоптате КМ увеличенное количество зрелых ПК. При иммунохимическом исследовании (ИХ) выявлено повышение концентрации λ-СЛЦ до 505 мг/л. С октября 2019 г. по февраль 2020 г. было проведено 6 курсов VCD. Достигнута иммунохимическая ремиссия, МОБ-негативный статус в КМ. В марте 2020 г. появились симптомы кишечной непроходимости. Экстренно были выполнены лапаротомия, дезинвагинация и резекция участка тонкого кишечника с образованием стенки кишки, закрывавшей ее просвет. При ПЭТ-КТ: во всех отделах тонкой кишки внутрипросветные образования с накоплением контрастного препарата и яркий очаг в головке правой лучевой кости. При гистологическом и ИГХ-исследовании новообразование было представлено плотным диффузным инфильтратом из зрелых ПК, экспрессирующих CD138, MUM1, индекс пролиферативной активности Ki-67 40–60%. При ИХ: повышена концентрация λ-СЛЦ 71 мг/л с нарушением соотношения κ/λ. Констатирован рецидив ММ с экстрамедуллярным поражением тонкого кишечника. В апреле был проведен курс VRD-PACE. Достигнута иммунохимическая ремиссия. В мае 2020 г. выполнена мобилизация стволовых кроветворных клеток (СКК) по схеме ЦФ+Г-КСФ, заготовлено $7{,}1x10^6$/кг $CD34^+$ клеток. В июне выполнена ПЭТ/КТ: отмечено отсутствие очагов в тонком кишечнике, регрессия метаболической активности в очаге деструкции головки правой лучевой кости (SUVmax с 27,86 до 2,79). Констатирована вторая полная ремиссия ММ. В июле был проведен 1 курс VRD и в августе 2020 г. выполнена ауто-ТСКК. При контрольном обследовании в ноябре 2020 г. сохранялась строгая полная ремиссия заболевания. Планировалось проведение второй ауто-ТСКК. Однако в декабре 2020 г. пациентка заболела новой коронавирусной инфекцией COVID-19, и в январе 2021 г. она скончалась от осложнений этого заболевания.

Заключение. Описанный случай интересен полученным опытом эффективного лечения больной с ранним агрессивным экстрамедуллярным рецидивом редкой локализации. Однако отдаленные результаты лечения оценить не удалось в связи со смертью больной от COVID-19.

Налбандян С. А., Модел С. В., Новиков В. А., Галстян Г. М.

УСПЕШНЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ «АЛЛАПИНИНА» ПРИ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ ЭКТОПИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ВЫСОКИХ ГРАДАЦИЙ В СОПРОВОДИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ С ПРИОБРЕТЕННЫМ СИНДРОМОМ УДЛИНЕННОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СИСТОЛЫ СЕРДЦА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Приобретенный синдром удлиненной электрической систолы сердца (LQTS) может развиваться в процессе программной терапии острых лейкозов (ОЛ). Сочетание LQTS с желудочковой эктопической активностью (ЖЭ) высоких градаций — потенциально жизнеугрожающая ситуация, требующая интенсивной терапии и динамического наблюдения. До настоящего времени не создано единого протокола ведения подобных пациентов, а терапия пациентов с токсическим поражением сердца представляет значительные трудности.

Цель работы. Определить эффективность терапии ЖЭ высоких градаций у больных ОЛ и приобретенным LQTS.

Материалы и методы. Исследованы 9 больных ОЛ (5 женщин, 4 мужчин, средний возраст 58 лет) с приобретенным LQTS. Всем больным выполнялась ЭКГ в 12 отведениях. Рассчитывалась продолжительность корригированной электрической систолы (QTc) с использованием формулы Базетта. За LQTS считалась QTc, превышающая 500 мс. ЖЭ оценивалась по классификации Лауна – Вольфа и Биггера. Терапия включала в себя исключение препаратов, удлиняющих QT, коррекцию баланса электролитов (Mg, K, Ca), применение селективных β-адреноблокаторов (метопролол), антиаритмических препаратов I «b» класса (лидокаин) и антиаритмических препаратов I «c» класса (лаппаконитина гидробромид («Аллапинин»). Контроль аритмии осуществлялся прикроватным ЭКГ-мониторингом и ЭКГ в 12 отведениях.

Результаты и обсуждение. У всех больных ОЛ была диагностирована ЖЭ высокой градации. У 5 больных имелись признаки сопутствующей хронической сердечной недостаточности (СН), у 3 больных — острой СН. В результате проводимой терапии клинически значимых изменений ритмовождения отрицательных влияний на функцию проводимости, удлинения QTc не выявлено.

У 7 пациентов отмечался положительный эффект в виде уменьшения класса ЖЭ: до II по Лауну – Вольфу у 4 пациентов и до III — у 3 пациентов. В 2 случаях положительный эффект не был достигнут: у 1 пациента достоверного антиаритмического эффекта не отмечено (исходно IV класс по Лауну – Вольфу при добавлении «Аллапинина» не изменился, но частота аритмических проявлений уменьшилась); у 1 пациента терапия «Аллапинином» была прекращена из-за проаритмического эффекта. Фатальных аритмий не зарегистрировано. После регресса проявлений приобретенного LQTS до безопасного уровня терапия «Аллапинином» была отменена (с ЭКГ-контролем отсутствия рецидивов не менее месяца).

Заключение. Таким образом, применение субтерапевтических дозировок «Аллапинина» при ЖЭ высоких градаций в сопроводительной терапии больных ОЛ с приобретенным LQTS показывает высокую антиаритмическую эффективность и достаточную безопасность применения в отделении интенсивной терапии при условии тщательной оценки показаний и противопоказаний к применению антиаритмических препаратов I «с» класса и постоянного мониторинга электрической активности сердца с возможностью оперативной коррекции кардиальной терапии. А учитывая прямую корреляцию класса ЖЭ с риском аритмической смерти, положительно влияют на общий прогноз.

Наумова К. В.[1], Гриценко Т. А.[1], Ведьманова Е. И.[2], Давыдкин И. Л.[1], Кузьмина Т. П.[1], Мордвинова Е. В.[1]

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ МУЛЬТИФАКТОРНОЙ ТРОМБОФИЛИИ ПОСЛЕ 40 ЛЕТ

[1]ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, [2]ЛРЦ «Медгард»

Введение. Коагуляция является неотъемлемым свойством крови, у здорового человека нормальный кровоток поддерживается за счет баланса между прокоагулянтными и антитромботическими факторами. Состояние гиперкоагуляции и последующая тромбоэмболия — результат повышенной активности прокоагулянтных факторов или дефицита антикоагулянтов — может быть приобретенным или наследственным. Генетические факторы могут быть идентифицированы у 30% пациентов с ВТЭ, и они в основном связаны с лейденовской мутацией FV и мутацией протромбина G2021A. Частота обнаружения гипергомоцистеинемии варьирует от 5 до 10%.

Цель работы. Представить клинический случай развития клинических проявлений мультифакторной тромбофилии после 40 лет.

Материалы и методы. Изучены материалы истории болезни, амбулаторной карты и проведенных дополнительных методов исследования пациентки.

Результаты и обсуждение. Пациентка М, 45 лет, поступила в отделение неврологии ЛРЦ «Медгард» г. Самары с жалобами на пошатывание, неуверенность при ходьбе, чувство онемения в руках и ногах, боли в ногах, общую слабость, плохой аппетит, снижение памяти, внимания. В анамнезе: 2013 г. — флебэктомия справа; 2018 г. — тромбоз глубоких вен правой нижней конечности, в связи с чем получала антикоагулянтную терапию (ривароксабан) около 4 месяцев, после чего прием был отменен из-за развития маточных кровотечений; 2019 г. — появилось чувство онемения в области носогубного треугольника, легкое онемение стоп, пациентка связывала это с тромбозом, за медицинской помощью не обращалась; май 2020 г. — тромбоз глубоких вен левой нижней конечности слева, получала антикоагулянтную терапию (апиксабан), которую самостоятельно отменила; с мая 2020 г. усиление симптомов онемения в ногах, присоединились симптомы онемения в руках, нарушение походки, лечилась у невролога препаратами альфа-липоевой кислоты — без положительной динамки; с 24 ноября по 7 декабря 2020 г. госпитализация в неврологическое отделение. Пациентка курит около 20 лет по 0,5 пачки в день. Беременность 1, протекала без особенностей, роды 1 в срок. В анализах крови при обследовании в отделении неврологии выявлены изменения: D-димер 2,54 мг/л, гомоцистеин 97,07 мкмоль/л, фолиевая кислота 0,78 нг/мл. Антифосфолипидные антитела (к кардиолипину, β2-гликопротеину) не выявлены. При проведении УЗДГ вен нижних конечностей: стенки ЗББВ, ПкВ, ПБВ, ОБВ справа неравномерно утолщены. В их просвете лоцируются гипоэхогенные, неоднородные тромботические массы, окклюзирующие просвет, данных за флотацию не выявлено. Пациентка была выписана из отделения неврологии с основным диагнозом: хроническая воспалительная демиелинезирующая полинейропатия неясной этиологии с положительным эффектом после проведенного лечения. Консультирована гематологом, после дообследования выявлено: мутация F5 Leiden — гетерозигота. В связи с высоким уровнем гомоцистеина было проведено 5 сеансов плазмафереза, после чего выявлено: VIII фактор — 364,7%, IX фактор — 193,9%, фактор Виллебранда — 255,8%.

Заключение. Клинический случай интересен многофакторностью развития тромбофилии и ее клинических проявлений именно в возрасте после 40 лет, в то время как беременность пациентки не осложнялась состоянием гиперкоагуляции.

Немченко И. С., Цыба Н. Н., Туркина А. Г., Меликян А. Л., Ковригина А. М., Обухова Т. Н.

МИЕЛОИДНЫЕ/ЛИМФОИДНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ С ПЕРЕСТРОЙКОЙ ГЕНА PDGFRB: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Клональная природа гиперэозинофильного синдрома (ГЭС) подтверждается редко — около 10% случаев. Среди клональных новообразований с эозинофилией наибольшее число случаев приходится на PDGFRA-позитивное заболевание — 70%. PDGFRB-позитивные новообразования составляют около 15%. Сочетание аномалий обоих генов не описано. Перестройки гена PDGFRB предполагаются при выявлении хромосомных аберраций с участием 5(q31–33). При данных заболеваниях наблюдается высокая чувствительность к иматинибу.

Цель работы. Оценить результаты диагностики и лечения иматинибом пациентов с PDGFRB-позитивными новообразованиями.

Материалы и методы. Обследованы 126 пациентов с ГЭС, у которых исключены перестройки PDGFRA. Для диагностики перестроек гена PDGFRB применяли два метода: до 2014 года — качественная обратно-транскриптазная полимеразная цепная реакция (ОТ-ПЦР) для определения экспрессии транскрипта ETV6::PDGFRB (n=85); с 2014 года — флюоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) с использованием ДНК-зонда для выявления перестройки локуса гена PDGFRB/5q31-33 (n=41). Эффективность терапии иматинибом оценивалась по достижению полного гематологического (ПГО), полного цитогенетического (ПЦО) — исчезновение хромосомных аберраций, и молекулярного (МО) — отрицательный результат FISH, ответов.

Результаты и обсуждение. Результаты диагностики и терапии представлены в таблице. Вовлечение гена PDGFRB выявлено у 9 пациентов: 6/41 (14,3%) методом FISH, 3/85 (3,5%) — при ОТ-ПЦР. Муж.:жен.=7:2; медиана (ME) возраста 46 лет. У всех пациентов наблюдались типичные проявления миелопролиферативного заболевания с эозинофилией в крови и морфологическим субстратом в трепанобиоптате костного мозга. Из 7 случаев, где проводилось стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ), аномалии 5(q31–33) были обнаружены у 4 пациентов. В трех случаях (№ 3, 4, 7) аберрация хромосомы 5 была цитогенетически скрытой. Восьми пациентам проводится терапия иматинибом в дозе 400 мг/сут., за исключением пациентки № 7, где первые 4 года доза составляла 100 мг/сут. ПГО достигнут в 5 случаях (62,5%). Из них: ПЦО в 3/3 случаях (100%) на 3 месяца; МО — в 3/4 случаях с ПЦО и/или ПГО (75%) на 6, 9, 9 месяцев (у пациентки № 7 МО

достигнут на сроке 9 месяцев после повышения дозы иматиниба до 400 мг). Неудача терапии (частичный гематологический ответ (ЧГО), а также первичная или вторичная резистентность) отмечены у трех пациентов (37,5%). ME длительности лечения иматинибом — 7 месяцев (2–82 месяца). ME длительности наблюдения за пациентами с ПГО, продолжающими прием иматиниба, — 46 месяцев (6–82 месяца).

Заключение. Исследование методом FISH позволяет выявить структурные нарушения гена PDGFRB независимо от гена-партнера, что существенно повышает результаты диагностики клональных новообразований с эозинофилией. Данный анализ необходимо выполнять всем пациентам с ГЭС, предварительно исключив наличие перестроек гена PDGFRA. Исследование перестроек гена PDGFRB методом FISH требуется не только при наличии аберрации с 5(q31–33), но и при неизмененном кариотипе либо других его аномалиях. При PDGFRB-позитивных новообразованиях доза иматиниба должна составлять 400 мг в сутки.

Таблица

№ п-та	Пол	Возраст	Кариотип/метод диагностики перестроек гена PDGFRB	Длительность заболевания до установления диагноза	Терапия до иматиниба	Доза иматиниба (мг), результат, исход заб-я
1	м	34	46,XY,t(5;17)(q33;p13)[18]/46,XY [2]/FISH: транслокация PDGFRB/5q32-33.1 в 21%	9 месяцев	«7+3», гидроксимочевина	400 ПГО, ПЦО, МО
2	м	44	46,XY,t(5;12)(q31;q24)[20]/FISH: транслокация PDGFRB/5q32 в 82%	12 месяцев	Преднизолон, гидроксимочевина	400 ПГО, ПЦО, МО
3	м	17	46,XY[20]/ FISH: делеция PDGFRB/5q32 в 82%	22 года	Интерферон-альфа	400 ЧГО, гематологическая токсичность 3–4-й степени, перевод на дазатиниб
4	м	19	45,X,-Y[15]/46,XY[5]/ ОТ-ПЦР: ?-PDGFRB	3 месяца	Не было	400–600 Первичная резистентность, БК, смерть от осложнений гаплоидентичной ТГСКК
5	м	55	46,XY,t(5;13)(q33;q21)[15]/46,XY [5]/FISH: транслокация PDGFRB/5q33 в 60%	9 месяцев	Не было	400 ПГО. ЦО и МО пока не оценивали
6	м	50	не исслед./ОТ-ПЦР: ETV6-PDGFRB	2 месяца	Преднизолон, интерферон-альфа	400 ЧГО. Вторичная резистентность, смерть на фоне БК
7	ж	46	46,XX[20]/FISH: транслокация PDGFRB/5q32 в 88%	3 года	Не было	ПГО. 100: на 48 мес. МО не получен 400: на 9 мес. МО
8	ж	59	46,XY,t(5;12)(q33;p13)[8]/46,XX [12]/FISH: транслокация PDGFRB/5q32-33 в 83%	3.5 года	Не было	400 ПГО, ПЦО на 6 мес. МО не получен (PDGFRB/5q32 в 1%; ETV6-PDGFRB+)
9	м	55	не исслед./ОТ-ПЦР: ETV6-PDGFRB	3 года	Результаты лечения неизвестны	

БК — бластный криз
ТГСКК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови

Никулина Е. Е., Пшеничный А. С., Рисинская Н. В., Северина Н. А., Февралева И. С., Сидорова Ю. В., Судариков А. Б.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МУТАЦИЙ FLT3 И STR-ПРОФИЛЯ НА МАТЕРИАЛЕ АРХИВНЫХ МАЗКОВ КОСТНОГО МОЗГА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Для молекулярно-генетического исследования стандартно используют пунктат костного мозга (КМ) в пробирке с ЭДТА. При недоступности материала, взятого до лечения, встает вопрос об исследовании мутаций на мазках КМ. Особенно это касается срочных исследований, таких как STR-профилирование ДНК донора/реципиента при алло-ТКМ, определение мутаций при острых лейкозах для стратификации пациентов на группы риска, назначения таргетных препаратов. В работе сравниваем два метода выделения ДНК из клеток, полученных из цитологических мазков КМ, и обсуждаем возможность определения STR-профиля, мутаций, в частности тандемной дупликации FLT3 (FLT3-ITD).

Цель работы. Оценить эффективность экстракции ДНК из архивного цитологического материала разными методами; оценить возможность определения STR-профиля и мутаций FLT3-ITD.

Материалы и методы. Проанализированы 50 образцов (35 неокрашенных и 15 окрашенных мазков) КМ пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), миелодиспластическим синдромом (МДС), наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» на протяжении 2020–2021 гг. С цитологических мазков клетки снимали пипетированием с применением соответствующего буфера. Проводили экстракцию ДНК из смытых клеток. Метод № 1: использовали набор реагентов для экстракции ДНК «АмплиПрайм ДНК-сорб-В» (Россия). Метод № 2: выделение ДНК путем прямого лизиса клеток с протеиназой К. Количество полученной ДНК измеряли на флуориметре Qubit 4.0 (США). Качество исследованной ДНК оценивали по амплификации 19 локусов STR длиной от 75 до 425 пар нуклеотидов при помощи наборов COrDIS Plus. Фрагментный анализ ПЦР-продуктов для определения мутации FLT3-ITD выполняли на генетическом анализаторе «Нанофор-05».

Результаты и обсуждение. ДНК в концентрации более 0,1 нг/мкл была получена из 64% образцов (32 из 50) при выделении на сорбенте (метод № 1) с диапазоном концентраций от 0,16 до 6 нг/мкл и из 86% образцов (43 из 50) при выделении протеиназой К (метод № 2) с диапазоном концентраций от 14,8 до 1,1 нг/мкл. Качество ДНК, оцененное по определению STR-профилей, выделенной на сорбенте и с протеиназой К при низких и средних концентрациях исходного материала (0,1–2,4 нг/мкл), было одинаковым: амплифицировались локусы STR у разных пациентов

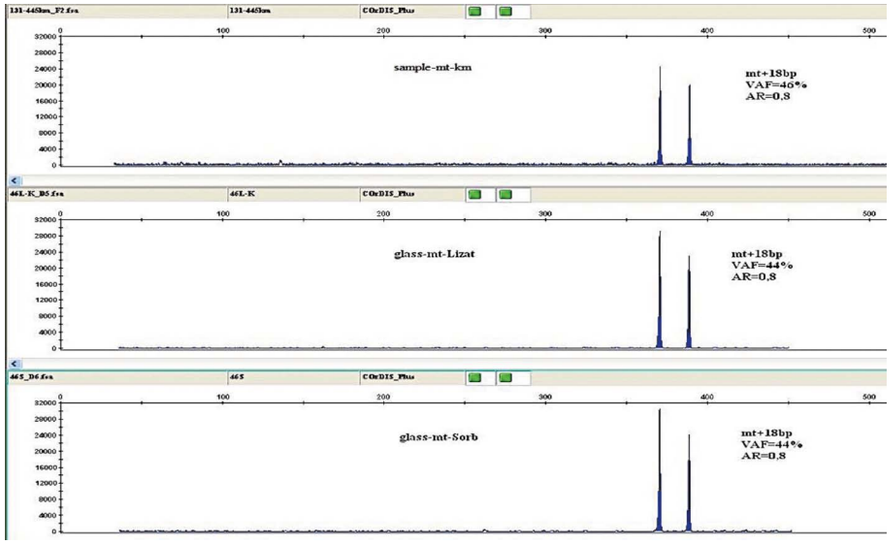


Рис. 1. STR-профиль геномной ДНК у разных пациентов с одинаковыми низкими концентрациями

от 75 до 425 п.н. (рис. 1). Мутация FLT3-ITD на цитологических препаратах КМ была исследована у 18 пациентов. В работу были взяты образцы ДНК с концентрацией от 0,2 нг/мкл и полным STR-профилем. Количество образцов с мутацией составило 6, контрольная группа — 12 образцов без мутаций. Отмечено совпадение результатов при использовании обеих методик в 100% случаев. При этом аллельное отношение и аллельная нагрузка совпадали с уже известными результатами клинических образцов пациентов (рис. 2). Различий в эффективности использования окрашенных и неокрашенных образцов КМ для выделения ДНК не наблюдалось.

Заключение. В ходе исследования показана эффективность определения мутации FLT3-ITD и аллельного отношения при использовании цитологических препаратов при отсутствии нативного биоматериала. Обе методики выделения ДНК — на сорбенте и с протеиназой К — характеризуются хорошей воспроизводимостью и подходят для решения поставленных задач.

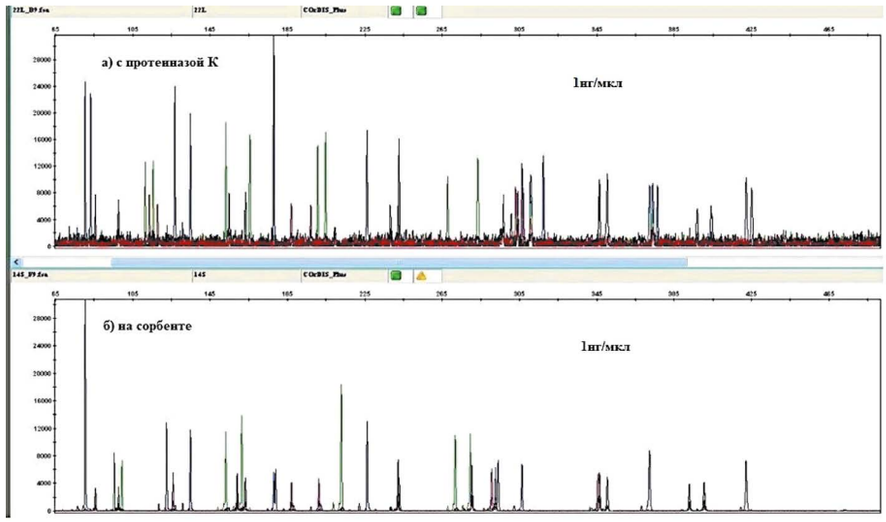


Рис. 2. Клинический образец с мутацией в сравнении с выделенными цитологическими мазками

Никулина О. Ф., Цветаева Н. В., Чавынчак Р. Б., Авербух О. М., Захарько Е. И., Двирнык В. Н., Лукина Е. А.

ТЕРАПИЯ РЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ АИГА РИТУКСИМАБОМ В РЕДУЦИРОВАННЫХ ДОЗАХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. В 30% случаев пациенты с АИГА имеют резистентность к стандартной иммуносупрессивной терапии. У 45–85% больных с резистентной АИГА гемолиз удается купировать ритуксимабом — моноклональными антителами к CD20 В-лимфоцитов. Наименьшая результативность стандартной терапии ГКС и спленэктомии наблюдается при холодовых формах АИГА. Оптимальные дозы терапии ритуксимабом не установлены. Несмотря на отсутствие избыточной популяции В-лимфоцитов при АИГА, как правило, используются дозы, указанные в инструкции по лечению хронических лимфопролиферативных заболеваний (375 мг/м^2/день).

Цель работы. Оценить эффективность редуцированных доз ритуксимаба (РТМ) в лечении больных с резистентными формами АИГА.

Материалы и методы. Исследования проведены у 49 больных с АИГА, из них — 27 мужчин и 22 женщины, в возрасте от 17 до 78 лет (медиана — 49 лет). В соответствии с характеристикой аутоантител пациенты были разделены на 2 группы: АИГА с тепловыми аглютининами — 35 (70%) больных и АИГА с холодовыми аутоагглютининами или со смешанным типом антител — 14 (30%) больных. К началу лечения ритуксимабом все больные первой группы были резистентными к 2–3 линиям терапии. У больных с холодовым и смешанным типом антител РТМ использовали как вторую линию терапии (после ГКС-терапии). Продолжительность заболевания варьировала от 2 до 81 мес. (Me — 28 мес.). Ритуксимаб вводили в фиксированных дозах: 42 больным — 500 мг/день и 7 больным в дозе 200 мг/день — 1 раз в неделю. Число введений определяли в соответствии с количеством CD19$^+$/CD20$^+$ В-лимфоцитов в крови на 6–7-й день после первого введения РТМ. При снижении количества CD19$^+$/CD20$^+$ В-лимфоцитов менее 0,5% курс ограничивали двумя введениями препарата (в 1-й и 8-й дни); при количестве В-лимфоцитов более 0,5% ритуксимаб вводили 4 раза с интервалом 7 дней. Эффективность лечения оценивали по динамике показателей: гемоглобин, ретикулоциты, фракции ретикулоцитов, непрямой билирубин и гаптоглобин. Депрессия CD19$^+$/CD20$^+$ В-лимфоцитов сохранялась более 6 месяцев.

Результаты и обсуждение. Полная ремиссия ранее резистентной АИГА была достигнута у 28 (56%) больных (Hb >120 г/л, ретикулоциты <2%, IRF и непрямой билирубин — норма); частичная — у 21 (42%). Наиболее длительный ответ отметили у 6 больных с тепловой формой АИГА, у которых ранее была проведена спленэктомия. Период времени от введения РТМ до развития ремиссии составил в среднем 48 дней (p<0,01). Продолжительность ремиссии варьировала от 3 до 74 месяцев (медиана — 23 мес.). При малейших признаках активации гемолиза РТМ вводили в первоначальном режиме с достижением повторного ответа, продолжительность которого увеличивалась до 12–30 месяцев. У 16 больных провели от 2 до 4 противорецидивных курсов РТМ. Безрецидивный период у данных больных составил от 2 до 11 лет наблюдения. У всех 14 пациентов с наличием холодовых аутоантител исчезла непереносимость холода.

Заключение. Проведенный предварительный анализ свидетельствует об эффективности редуцированных доз ритуксимаба в лечении пациентов с резистентными формами АИГА .

Новикова А. А., Клясова Г. А., Грибанова Е. О., Рыжко В. В., Паровичникова Е. Н.

ПНЕВМОНИИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Пневмония занимает одну из лидирующих позиций в структуре инфекционных осложнений у больных множественной миеломой (ММ) при проведении противоопухолевой терапии.

Цель работы. Изучить частоту и факторы, ассоциированные с развитием пневмонии у больных ММ в период противоопухолевой терапии.

Материалы и методы. В исследование включали больных *de novo* ММ, которым проводилось лечение с января 2013 по июль 2018 г. в НМИЦ гематологии. Диагноз пневмонии устанавливали на основании компьютерной томографии органов грудной клетки, некоторым больным выполняли бронхоскопию с исследованием жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ).

Результаты и обсуждение. В исследование было включено 174 больных с впервые диагностированной ММ (82 мужчины, 92 женщины) в возрасте от 23 до 87 лет (медиана 61 год). Больным было проведено 1362 курса противоопухолевой терапии, из них инфекционные осложнения были зарегистрированы в период 344 (25%) курсов, а пневмония — 195 (14,3%) курсов. Число больных,

перенесших пневмонию, составило 85 (48,9%) из 174, причем у 45 (25,9%) из них пневмония рецидивировала в период от 2 до 8 курсов. Исследование жидкости БАЛ проводили 32 (37,6%) из 85 больных. Частота пневмоцистной пневмонии составила 3,4% (у 6 из 174), инвазивного аспергиллеза легких — 1,1% (у 2 больных). Пневмоцистная пневмония развилась у больных, имевших при поступлении статус по шкале ECOG 3–4 балла и III стадию ММ по Durie–Salmon и ISS. Инвазивный аспергиллез легких был диагностирован у 2 больных, переведенных в центр из другого стационара, длительно получавших глюкокортикостероидные препараты. Пневмония возникала статистически значимо чаще у больных, имевших при поступлении статус по шкале ECOG 3–4 балла (64,7 vs 25,8%, p=0,0001), переведенных на лечение из другого стационара (41,2 vs 12,4%, p=0,0001), получавших антибиотики в течение месяца до начала лечения ММ (25,9 vs 8,9%, p=0,0045). Факторами, ассоциированными с развитием пневмонии, были III стадия ММ по Durie–Salmon (91,8 vs 70,8%; p=0,0004), почечная недостаточность (45,9 vs 19,1%, p=0,0002), анемия (62,4 vs 35,9%, p=0,0008), активность ЛДГ>378 Е/л (62,4 vs 37,1%, p=0,0014), гиперкальциемия (38,8 vs 16,9%, p=0,0013), концентрация поликлональных иммуноглобулинов класса G ниже 90 МЕ/мл (91,8 vs 76,4%, p=0,007) и С-реактивного белка >10 Е/л (38,8 vs 20,2%, p=0,008). Больным, у которых была диагностирована пневмония, статистически значимо чаще проводили три и более линии противоопухолевой терапии, в отличие от больных, не имевших пневмонию (63,5 vs 31,5%, p=0,0001). Пневмонию регистрировали статистически значимо реже у больных с ММ I–II стадии по ISS (30,6 vs 55,1%, p=0,0013) (табл.). Такие факторы, как возраст больных, иммунохимический вариант ММ, наличие сопутствующих заболеваний, концентрация иммуноглобулинов класса М ниже 60 МЕ/мл, были статистически не значимы при развитии пневмонии.

Заключение. Пневмония относится к ведущим инфекционным осложнениям у больных ММ при проведении противоопухолевой терапии. Факторами, ассоциированными с развитием пневмонии при поступлении в стационар, являются исходно тяжелый статус пациентов и ММ III стадии, а в процессе лечения — проведение 3 и более линий противоопухолевой терапии.

Таблица. Факторы, ассоциированные с развитием пневмонии у больных ММ в период противоопухолевой терапии

Показатель	Пневмония		p
	Да Всего больных 85, n (%)	Нет Всего больных 89, n (%)	
Статус ECOG 3–4 балла	55 (64,7)	23 (25,8)	0,0001
Перевод из другого стационара	35 (41,2)	11 (12,4)	0,0001
Антибиотики до начала терапии ММ	22 (25,9)	8 (8,9)	0,0045
ММ III стадии по Durie–Salmon	78 (91,8)	63 (70,8)	0,0004
ММ I–II стадии по ISS	26 (30,6)	49 (55,1)	0,0013
Почечная недостаточность	85 (45,9)	17 (19,1)	0,0002
Анемия (концентрация Нв <100 г/л)	53 (64,2)	32 (35,9)	0,0008
ЛДГ >378 Е/л	53 (62,4)	33 (37,1)	0,0014
Гиперкальциемия	33 (38,8)	15 (16,9)	0,0013
Концентрация поликлональных иммуноглобулинов класса G <90 МЕ/мл	78 (91,8)	68 (76,4)	0,007
СРБ >10 Е/л	33 (38,8)	18 (20,2)	0,008
Число линий противоопухолевой терапии ≥3	54 (63,5)	28 (31,5)	0,0001

Новикова Д. В., Кохно А. В., Моисеева Т. Н., Соловьев М. В., Аль-Ради Л. С., Ковригина А. М., Двирнык В. Н., Гальцева И. В.

МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ В СОЧЕТАНИИ С MGUS И ПАРЦИАЛЬНОЙ КРАСНОКЛЕТОЧНОЙ АПЛАЗИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. МДС — гетерогенная группа клональных заболеваний системы кроветворения, характеризующаяся цитопеническим синдромом, признаками дисмиелопоэза, клональным и хромосомными изменениями, высокой частотой трансформации в острый лейкоз ~30%. Как правило, с подозрением на МДС к гематологу обращаются пациенты, у которых в течение длительного времени сохраняется нормохромная нормоцитарная анемия без эффекта на терапии препаратами железа и витаминами группы В.

Цель работы. Описать сложности дифференциальной диагностики нормоцитарной нормохромной анемии.

Материалы и методы. Мужчина 53 лет обратился с неспецифическими жалобами на нарастающую общую слабость, повышенную утомляемость и периодическое головокружение. В сентябре 2019 г. в анализах крови Нв 98 г/л, остальные показатели в пределах нормальных значений. Проводимая терапия цианокобаламином и железосодержащим препаратом не оказала эффекта: отмечалось дальнейшее снижение Нв до 80 г/л. При обследовании данных за онкопатологию не получено.

Результаты и обсуждение. При обследовании в ФГБУ «НМИЦ гематологии» были выявлены:

1. Изолированная трансфузионно зависимая анемия тяжелой степени (Нв — 68 г/л, Эр — 2x10^{12}/л, MCV — 100 fl, MCH — 34 pg); СОЭ — 60 мм/ч.
2. Отсутствие данных за гемолиз, в т.ч и аутоиммунный.
3. Гиперферритинемия 1744 нг/мл, железо — 44 мкмоль/л, НТЖ — 75%, ЭПО — 1592 мЕ/мл.
4. Редукция эритроидного ростка до 0,6% в миелограмме, но его расширение с признаками дизэритропоэза, по данным гистологического исследования костного мозга (КМ).
5. Отсутствие репликации парвовируса В19 в крови и КМ.
6. Кариотип — 46, ХУ [20].
7. М-градиент Gк (10,1–16,3 г/л) в крови при общем белке 69 г/л.
8. 1% аберрантных плазматических клеток в костном мозге (ИФТ).
9. В-клеточная клональность в КМ.
10. Отсутствие лимфоцитов с аберрантным иммунофенотипом.
11. Отсутствие гепатоспленомегалии, лимфаденопатии.
12. Отсутствие очаговых изменений костной ткани (МРТ).

Учитывая вышеперечисленные данные, был верифицирован диагноз: МДС с линейной дисплазией, группа низкого риска по IPSS-R. Парциальная красноклеточная аплазия (ПККА). Моноклональная гаммапатия неясного генеза (MGUS). Вторичная перегрузка железом. Учитывая вариант МДС, ПККА, трансфузионно-зависимую анемию и наличие М-градиента, с января 2021 г. начата терапия по схеме RD (Леналидомид 25 мг/сут + Дексаметазон 40 мг/сут). После второго курса RD в марте 2021 г. отмечено повышение гемоглобина до 122 г/л без зависимости от трансфузий донорских эритроцитов, а после четвертого курса перестал определяться М-градиент. Всего проведено 12 курсов терапии по схеме RD. При контрольном обследовании в ноябре 2021 г.: Нв — 150 г/л, Эр — 4,53x10^{12}/л, Тромб — 127x10^{9}/л, Лейк — 4,77x10^{9}/л. Эритрокариоциты в КМ — 24%, МОБ-негативная ремиссия (ИФТ), В-клеточная клональность не определяется. В иммунохимическом анализе моноклональной секреции нет.

Заключение. Нормохромная нормоцитарная анемия требует детального обследования для верификации диагноза. Нормальные значения общего белка не исключают необходимости проведения иммунохимического исследования крови и мочи. Выбор тактики терапии необходимо проводить с учетом всех клинико-морфологических особенностей заболевания.

Новикова Д. В., Кохно А. В., Моисеева Т. Н., Аль-Ради Л. С., Ковригина А. М., Двирнык В. Н.

ПАРЦИАЛЬНАЯ КРАСНОКЛЕТОЧНАЯ АПЛАЗИЯ, ВЫЗВАННАЯ ПАРВОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ И ВОЗНИКШАЯ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Парвовирус B19 (ПВ19) — инфекционный агент, который передается воздушно-капельным либо гемотрансмиссивным путем. Вирус реплицируется только в эритрокариоцитах, приводя их к гибели и развитию анемии. У здоровых людей после инфицирования ПВ19 анемия и ретикулоцитопения купируются самостоятельно за 3–4 недели, но при иммунодефицитных состояниях (опухоль, СПИД, проведение химиотерапии/иммуносупрессивной терапии) вирус персистирует в организме, что приводит к развитию хронической инфекции.

Цель работы. Описать клинический случай пациентки с лимфомой Ходжкина и диагностированной после ПХТ инфекцией ПВ19.

Материалы и методы. У пациентки 35 лет в феврале 2020 года на основании биопсии образования средостения установлен диагноз: лимфома Ходжкина (ЛХ), NS I типа, IVA стадия с поражением внутригрудных, внутрибрюшных лимфоузлов, левого легкого, грудины, без поражения костного мозга (КМ). С февраля по июнь 2020 г. проведено 5 курсов BEACOPPesc. Лечение с 1-го курса осложнялось анемией средней степени (Нв — 70 г/л), проводились трансфузии эритроцитной взвеси (ЭВ). По промежуточной ПЭТ/КТ, после 4-го курса достигнут полный метаболический ответ. В июне 2020 г. диагностирована новая коронавирусная инфекция COVID-19, тяжелое течение. В июле 2020 в гемограмме: Нв — 74 г/л, эр — $2{,}7x10^{12}$/л, MCV — 82 fl, MCH — 27,4 пг, тромб — $367x10^9$/л, лейк — $4{,}57x10^9$/л, ферритин — 1024 нг/мл. По ПЭТ/КТ, сохранялась ремиссия ЛХ. В августе, декабре 2020 г. выполнены повторные исследования КМ — специфическое поражение не выявлено. Продолжалась заместительная терапия ЭВ до апреля 2021 года. По месту жительства анемия была расценена как проявление МДС, планировалась алло-ТГСК.

Результаты и обсуждение. При обследовании в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в мае 2021 г.: Нв — 84 г/л, эр — $3{,}0x10^{12}$/л, MCV — 82,7 fl, рет — $5{,}7x10^9$/л, тромб — $308x10^9$/л, лейк — $5x10^9$/л, в миелограмме: бласты 0%, эритрокариоциты 2%, в трепанобиоптате КМ — гипоплазия кроветворной ткани с редукцией эритроидного ростка. Заподозрено инфицирование ПВ19. Репликация РНК ПВ19 обнаружена в КМ и в крови (число копий составило $1{,}2x10^6$/л), в трепанобиоптате также выявлена экспрессия ПВ19 в эритробластах, что позволило верифицировать диагноз: парциальная красноклеточная аплазия, ассоциированная с парвовирусом B19. Начата терапия внутривенным иммуноглобуллином (ВВИГ). До применения ВВИГ в мае 2021 г.: Нв — 87 г/л, эр — $3{,}0x10^{12}$/л, MCV — 82,4 fl, рет — $5{,}7x10^9$/л, тромб — $398x10^9$/л, лейк — $4{,}23x10^9$/л. Количество копий ПВ19 в крови — $1{,}2x10^6$/л. С мая по октябрь 2021 г. введено 135 г иммуноглобулина. Зависимость от трансфузий ЭВ регрессировала в июне 2021 г. При контроле в ноябре 2021 г.: Нв — 133 г/л, эр — $4{,}47x10^{12}$/л, MCV — 87,2 fl, рет — $81x10^9$/л, тромб — $225x10^9$/л, лейк — $5{,}0x10^9$/л. В аспирате КМ эритрокариоциты 17%. Количество копий ПВ19 в крови — $4{,}9x10^4$/л.

Заключение. Необходимо устанавливать истинную причину анемии у пациентов с онкогематологическими заболеваниями во избежание неоправданного риска интенсивной терапии. Парвовирусная инфекция — довольно редкая патология, но именно она может привести к редукции эритроидного ряда и трансфузионной зависимости у пациентов с вторичным иммунодефицитом.

Новикова Т. Ю., Обухова Т. Н., Кохно А. В., Кислицына М. А., Алимова Г. А., Борисова А. Ю., Гребенюк Л. А., Ершов А. А., Паровичникова Е. Н.

ВЫЯВЛЕНИЕ СКРЫТЫХ ГЕНОМНЫХ ДИСБАЛАНСОВ (ВАРИАЦИЙ ЧИСЛА КОПИЙ И ОДНОРОДИТЕЛЬСКИХ ДИСОМИЙ) МЕТОДОМ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ГЕНОМНОЙ ГИБРИДИЗАЦИИ НА МИКРОЧИПАХ У БОЛЬНЫХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ С ИЗБЫТКОМ БЛАСТОВ И НОРМАЛЬНЫМ КАРИОТИПОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. У 30–40% пациентов с миелодиспластическим синдромом с избытком бластов (МДС-ИБ) определяется нормальный кариотип, однако продолжительность жизни больных и вероятность прогрессии в острый миелоидный лейкоз в данной цитогенетической группе различны. Сравнительная геномная гибридизация на микрочипах (arrayCGH) позволяет выявлять скрытые геномные дисбалансы, такие как вариации числа копий (CNV-делеции и амплификации), а также однородительские дисомии (ОРД), которые представляют собой потерю гетерозиготности при нормальном количестве копий и не могут быть определены при стандартном цитогенетическом исследовании (СЦИ) и флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH).

Цель работы. Провести исследование методом arrayCGH для оценки возможности выявления скрытых геномных дисбалансов, включая однородительские дисомии, у больных с МДС-ИБ.

Материалы и методы. В исследование включено 11 больных (6 мужчин и 5 женщин в возрасте от 18 до 82 лет (медиана — 63 года), которые наблюдались в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с ноября 2016 по ноябрь 2021 года. Диагноз МДС-ИБ установлен на основании критериев классификации ВОЗ. У всех пациентов по результатам СЦИ в дебюте заболевания был выявлен нормальный кариотип. Методом FISH инверсия/транслокация 3q26/EVI1, делеция/моносомия 5q, 7q и 17p13/TP53 не были выявлены. ArrayCGH выполнена с использованием гематологических микрочипов OGT 8x60k+SNP (Oxford Gene Technology, Великобритания) на платформе Agilent (Agilent Technologies, США).

Результаты и обсуждение. Методом arrayCGH в 7 случаях из 11 (63%) выявлены CNV (амплификации и/или делеции), в 7 случаях из 11 (63%) наблюдались ОРД. Из 5 больных, у которых наблюдалась прогрессия заболевания, в трех случаях (60%) были выявлены однородительские дисомии и геномные аберрации, в том числе в локусах, характерных для МДС хромосомных нарушений. Так, у одного пациента были выявлены ОРД протяженных участков длинного плеча хромосомы 3 (3q21.1–3q29; 73,66 Mb), длинного плеча хромосомы 7 (7q11.23–7q36.3; 88,7 Mb), короткого плеча хромосомы 9 (9p24.2–9p23; 5,77 Mb), короткого плеча хромосомы 16 (16p13.3–16p12.2; 17,95 Mb), а также делеция длинного плеча хромосомы 12 (12q21–12q23.1; 22,26Mb). У второго пациента выявлена ОРД длинного плеча хромосомы 1 (1q23.3–1q25.2; 15,53 Mb) и длинного плеча хромосомы 21 (21q11.2–21q22.3; 31,48 Mb) с делецией части гена RUNX1 (21q22.12; 40,85 Kb). У последнего пациента обнаружена протяженная ОРД короткого плеча хромосомы 1 (1p36.32–1p22.3; 85,7 Mb).

Заключение. Цитогенетическое исследование является обязательным у больных МДС для верификации диагноза, определения группы риска и выбора тактики лечения. Метод arrayCGH позволяет выявлять все несбалансированные нарушения кариотипа, в том числе в локусах, характерных для МДС хромосомных нарушений, а также однородительские дисомии, которые не могут быть определены методами СЦИ и FISH, что особенно актуально для пациентов с нормальным кариотипом.

Овсепян В. А., Лучинин А. С.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ДЕЛЕЦИИ 13Q14 В ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»

Введение. В настоящее время данные о прогностическом значении величины изолированной интерстициальной делеции хромосомного региона 13q14 (del13q14) и процента клеток с такой делецией в период постановки диагноза на течение хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) носят противоречивый характер. Опубликованных исследований по этому вопросу недостаточно, чтобы сделать однозначные выводы.

Цель работы. Изучить влияние величины делетированного сегмента изолированной интерстициальной del13q14 и процента клеток с данной делецией в период диагностики на прогноз общей выживаемости больных ХЛЛ.

Материалы и методы. В исследование включены 170 больных ХЛЛ, в том числе 25 — в стадии А и 145 — в стадиях В и С по классификации Binet. Медиана возраста больных составила 64 года (33–82 года). Хромосомные аберрации в выделенных мононуклеарных клетках периферической крови определены методом FISH с использованием наборов коммерческих ДНК-зондов фирм «Leica Biosystems» и «Cytocell Limited» к локусам MYB (6q23.3), ATM (11q22.3), GLI1 (12q13), RB1 (13q14.2), DLEU1 (13q14.3), D13S25 (13q14.3), TP53 (17p13). Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистической программы MedCalc (версия 19.1). Для определения порогового значения процента клеток с del13q14 больных разделяли на 2 группы с точками отсечения от 10 до 85% и с шагом 5%. Анализ общей выживаемости (ОВ) в группах проводился по методу Каплана – Майера с вычислением критерия log-rank. Межгрупповые различия считались статистически значимыми при p <0,05. Пациенты с другими, кроме del13q14, хромосомными нарушениями исключены из анализа ОВ.

Результаты и обсуждение. Хромосомные аномалии выявлены у 75% (128/170) больных ХЛЛ. Наиболее распространенным нарушением являлась del13q14, она обнаружена у 52% (88/170) пациентов. Делеции 11q22.3, 17p13 и 6q23 встречались соответственно у 19% (33/170), 9% (15/170) и 4% (6/170) больных, трисомия хромосомы 12 — у 15% (25/170). Изолированная del13q14 встречалась у 34% (57/170) больных ХЛЛ и включала в себя локус D13S25, расположенный дистальнее от центромеры по сравнению с локусами DLEU1 и RB1. У 16% (9/57) пациентов делеция затрагивала локус D13S25 изолированно, у 84% (48/57) — совместно с локусом DLEU1. У 44% (21/48) больных наряду с делетированными локусами DLEU1 и D13S25 присутствовала делеция локуса RB1, занимающего наиболее проксимальное положение к центромере. В качестве порогового значения процента лейкозных клеток с изолированной del13q14 принят 75%, при котором достигнута максимальная величина критерия log-rank. В группе пациентов с del13q14 в 75% клеток и выше медиана ОВ составила 63 мес., в группе больных с делецией 13q14 менее чем в 75% клеток медиана ОВ не достигнута за период наблюдения в 75 мес. (log-rank, p=0,001). Анализ ОВ пациентов в группах с разными величинами делетированных сегментов локуса 13q14 не выявил статистически значимых различий (p>0,05).

Заключение. Больные ХЛЛ с изолированной del13q14 не менее чем в 75% лейкозных клеток характеризуются более низкой ОВ по сравнению с пациентами с меньшим процентом клеток с указанной аномалией. Величина делетируемого сегмента 14q13 не влияет на ОВ больных ХЛЛ.

Ольховский И. А.[1], Поспелова Т. И.[2], Горбенко А. С.[1], Столяр М. А.[1,3], Сидорова Ю. В.[4], Судариков А. Б.[4], Бахтина В. И.[5], Михалёв М. А.[5], Капорская Т. С.[6], Колесникова М. А.[2], Лыскова В. А.[6]

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО АНАЛИЗА ЭКСПРЕССИИ МРНК ГЕНОВ WT1, HMGA2, EVI1, BAALC И PRAME В ПРОБАХ ВЕНОЗНОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

[1]Красноярский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]Новосибирский медицинский институт, [3]ФИЦ КНЦ СО РАН, [4]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [5]КГБУЗ «Красноярская краевая клиническая больница», [6]ГБУЗ Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница

Введение. В ряде исследований в крови пациентов с острыми лейкозами показано повышение уровня экспрессии мРНК ряда генов, активность которых характерна для клеток в период эмбрионального развития. Среди них наиболее часто упоминаются мРНК генов WT1, HGMA2, EVI1, BAALC и PRAME, однако в предыдущих публикациях не обсуждается диагностическое значение комбинаций активности данных генов, как и использование этих маркеров в качестве скринингового теста у пациентов с подозрением на онкогематологическое заболевание.

Цель работы. Определение профиля экспрессии мРНК генов WT1, HGMA2, EVI1, BAALC и PRAME в пробах крови пациентов с острыми лейкозами.

Материалы и методы. В исследование включены 143 обезличенные пробы венозной крови пациентов с острыми лейкозами, направленные для выполнения молекулярно-генетических исследований. В качестве группы сравнения были использованы 56 проб пациентов с измененным соотношением клеток крови, не имеющих онкогематологических заболеваний. Тестирование проводили методом мультиплексной ПЦР с использованием наборов, разработанных в Красноярском филиале ФГБУ «НМИЦ гематологии» в рамках государственного задания № АААА-А20-120021890168-5. Для выделения отдельных подгрупп из всей совокупности данных использовали метод нечеткой кластеризации по Fanny.

Результаты и обсуждение. Полученные значения различались в сотни раз, при этом уровни отдельных мРНК не коррелировали между собой либо с уровнем лейкоцитоза и бластных клеток. ROC-анализ (рис. 1) диагностической эффективности продемонстрировал значения чувствительности 93% и специфичности 71% (AUC — 0,89; p<0,01) при разграничении проб пациентов с острым лейкозом и группы сравнения. Кластерный анализ данных по совокупному удельному весу уровня всех пяти мРНК позволил выделить три основных различающихся кластера: в самом компактном оказалось 90 проб пациентов

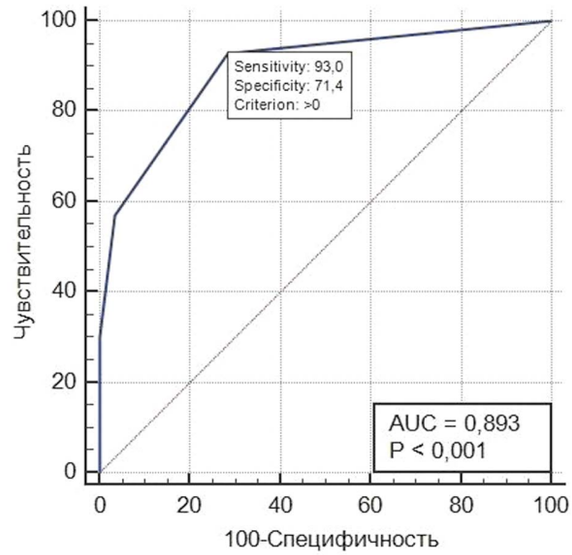


Рис. 1

(64 — ОМЛ, 20 — ОЛЛ, 6 — не уточненных на момент исследования ОЛ); вторая менее компактная группа включала 21 пробу пациентов (14 с ОМЛ, 3 — ОЛЛ, 4 — ОЛ), а третья — 32 пробы (22 пациента с ОМЛ, 3 — с ОЛЛ и 7 — ОЛ) (рис. 2).

Заключение. Высокая чувствительность ПЦР-теста мРНК эмбриональных генов при острых лейкозах, вместе с его доступностью и относительной простотой, дает основания для использования на первичном этапе диагностики, особенно при отсутствии или низком уровне бластных клеток в венозной крови пациентов. Кроме того, высокая гетерогенность полученных значений отдельных комбинаций мРНК позволяет высказать гипотезу о возможной прогностической роли отдельных транскриптомных комбинаций.

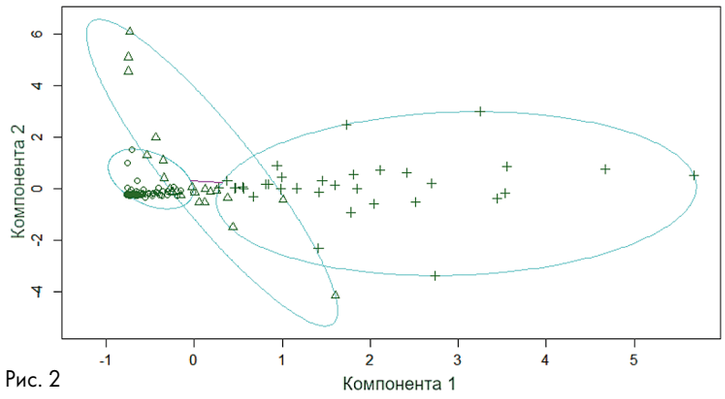


Рис. 2

Ольховский И. А.[1], Почтарь Е. В.[2], Горбенко А. С.[1], Столяр М. А.[1,3], Дмитриева Е. А.[4], Бахтина В. И.[5], Михалёв М. А.[5], Луговская С. А.[6]

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ И ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ROR1 В ЛЕЙКОЦИТАХ КРОВИ ПРИ ХЛЛ

[1]Красноярский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, [3]ФИЦ КНЦ СО РАН, [4]МГГЦ Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы, [5]КГБУЗ «Красноярская краевая клиническая больница», [6]ФГБОУ ВО КрасГМУ Минздрава России, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

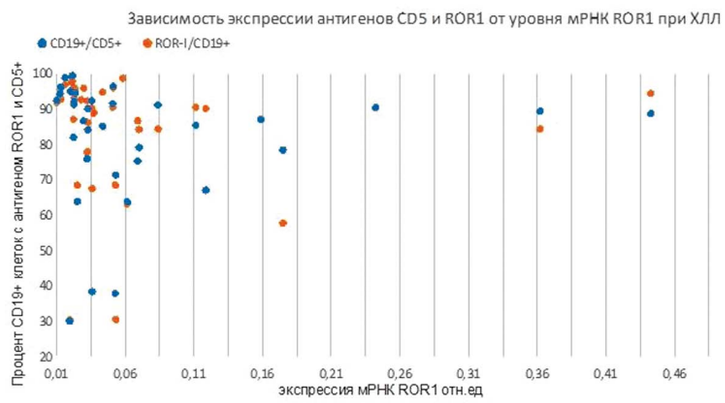
Введение. ROR1-трансмембранная рецепторная тирозинкиназа, член семейства «receptor tyrosine kinase-like orphan receptor (ROR)», не детектируется в тканях взрослого организма, за исключением короткого периода дифференцировки В-лимфоцитов. Ранее показано, что ROR1 способствует активации и выживанию лейкозных клеток и ускоряет прогрессирование заболевания у пациентов с ХЛЛ (Blood, 2016, 128(25):2931–2940). Определение антигена ROR1 предложено включить в панель иммунофенотипических маркеров ХЛЛ (doi: 10.4999/uhod.215209). В предварительном исследовании было продемонстрировано присутствие детектируемого уровня мРНК ROR1 в клетках крови большинства пациентов с ХЛЛ, в отличие от здоровых добровольцев и пациентов с неклональными лейкоцитозами (Горбенко А.С. и др. Разработка метода определения мРНК гена ROR1 в лейкоцитах крови. Лабораторная служба. 2021;10(1):32–37) Вместе с тем соотношение уровня экспрессии антигена и мРНК гена ROR1 в венозной крови при ХЛЛ ранее не исследовалось.

Цель работы. Исследовать ассоциацию экспрессии мРНК и антигена ROR1 у пациентов с ХЛЛ.

Материалы и методы. В работе были использованы образцы крови 40 пациентов МГГЦ (24 женщины, Me возраста 68 лет, и 16 мужчин, Me возраста 66 лет) с подтвержденным диагнозом ХЛЛ. Иммунофенотипическое исследование проводили с использованием 5-цветной панели моноклональных антител (BD) CD19/ROR1/CD20/CD5/CD45 на приборе FACSCanto II (BD Biosciences, США). Для определения уровня экспрессии мРНК ROR1 использовали образцы венозной крови, отобранные в раствор стабилизатора РНК (ООО «Формула гена»), с дальнейшем тестированием методом ПЦР-РВ, разработанным в лаборатории красноярского филиала НМИЦ гематологии.

Результаты и обсуждение. У всех пациентов с ХЛЛ, включенных в данную выборку, в пробах цельной крови определялась экспрессия мРНК ROR1 (от 0,01 до 0,44 отн.ед.; Me=0,03), при этом высокий уровень (более 60%) циркулирующих CD19+CD5+ и CD19+ROR1+ лимфоцитов сочетался с относительно низким уровнем мРНК ROR1 (до 0,1 отн.ед). Вместе с тем в отдельных пробах крови фиксировалось как высокие значения экспрессии антигена ROR1, так и мРНК его гена (рис.). Расчетная удельная экспрессия мРНК ROR1, отражающая интенсивность транскрипции гена ROR1, находилась в диапазоне от 0,04 до 25,6 на 1000 CD19+ROR1+ клеток и вероятно может иметь самостоятельное диагностическое значение. У пациентов, находящихся на терапии, этот показатель был на порядок ниже уровня, регистрируемого при первичной диагностике Me=4,42 и Me=0,44 (p=0,03) соответственно. Однако сделать вывод о преимущественном влиянии отдельных схем терапии в данном пилотном исследовании не представляется возможным в связи с недостаточной выборкой.

Заключение. Дополнение цитометрического определения CD19+ROR1+ клеток молекулярно-генетическим исследованием уровня экспрессии мРНК гена ROR1 может быть перспективно для дальнейшего изучения этого потенциального маркера для первичной диагностики и оценки эффективности терапии пациентов с ХЛЛ.



Омарова Ф. А., Дроков М. Ю., Попова Н. Н., Давыдова Ю. О., Капранов Н. М., Никифорова К. А., Старикова О. С., Масликова У. В., Сайдуллаева И. С., Карасева Л. А., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Гальцева И. В., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

ВЛИЯНИЕ АНТИТИМОЦИТАРНОГО ГЛОБУЛИНА В СОСТАВЕ СХЕМ ПРОФИЛАКТИКИ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ЦИКЛОФОСФАМИДА НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ Т-КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Внедрение в схемы профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) посттрансплантационного циклофосфамида (ПТ-ЦФ) позволило значительно улучшить результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Однако остается не изученной целесообразность иногда применяемой комбинации ПТ-ЦФ

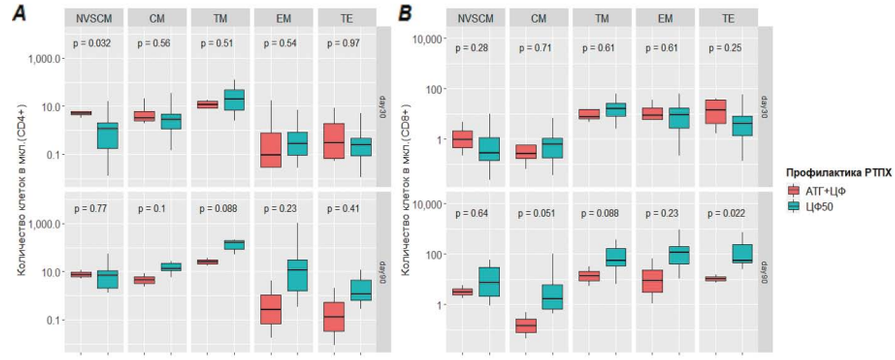
и антитимоцитарного глобулина (АТГ), влияние этой комбинации на исходы трансплантации, и особенно на иммунологическое восстановление.

Цель работы. Оценить влияние использования ПТ-ЦФ в комбинации с АТГ и без него в качестве профилактики РТПХ на восстановление Т-клеточного звена иммунной системы у пациентов после алло-ТГСК.

Материалы и методы. В работу было включено 42 пациента, которым алло-ТГСК была выполнена в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Характеристика пациентов указана в таблице. У 5 пациентов с целью профилактики РТПХ использовался ПТ-ЦФ в дозе 50 мг/кг/сут на +3, +4 день после алло-ТГСК в сочетании с АТГ (лошадиный АТГ в дозе 10 мг/кг/сут с -4 по -1 день), у 37 пациентов — ПТ-ЦФ без АТГ. Все пациенты также получали циклоспорин А в дозе 3 мг/кг/сут и микофенолата мофетил в дозе 30–45 мг/кг/сут начиная с +5 дня после алло-ТГСК. С помощью проточной цитометрии нами было выполнено определение абсолютного количества Т-клеток памяти периферической крови ($CD8^+/CD4^+$: Tnv+Tscm, Tcm, Ttm, Tem, Tte). Далее было выполнено сравнение этих показателей между группами, разделенными в зависимости от схемы профилактики РТПХ (ЦФ50 и АТГ+ЦФ) в первые 100 дней (на +30 и на +90 день) после алло-ТГСК. Для оценки различий между двумя независимыми группами был использован критерий Манна – Уитни.

Результаты и обсуждение. Как видно на рисунках А и В, в первые 100 дней нами не было зафиксировано значимых различий в количестве Т-клеток памяти между исследуемыми группами, что говорит нам о том, что АТГ при применении его в комбинации с ПТ-ЦФ не оказывает существенного влияния на иммунологическую реконституцию у пациентов после алло-ТГСК в сравнении с пациентами, которым использовался только ПТ-ЦФ.

Заключение. При анализе, однако, было отмечено, что сочетанное применение АТГ с ПТ-ЦФ ведет к значимому увеличению числа рецидивов, что требует дополнительного изучения иммунологических характеристик у данной категории пациентов.



Характеристика	АТГ+ЦФ, N=5	ЦФ50, N=37	p-значение
Пол, n (%)			0,38
жен	2 (40)	23 (62)	
муж	3 (60)	14 (38)	
Возраст, медиана (МКР)	33 (30–38)	35 (31–42)	0,67
Диагнозы, n (%)			>0,99
Лимфома	0 (0)	1 (2.7)	
ОЛЛ	3 (60)	18 (49)	
ОМЛ	2 (40)	18 (49)	
Вид кондиционирования, n (%)			
RIC	5 (100)	37 (100)	
Трансплантат, n (%)			0,12
КМ	1 (20)	0 (0)	
СКК	4 (80)	37 (100)	
Вид ТКМ, n (%)			0,60
аллогенная неродственная несовместимая	0 (0)	5 (14)	
аллогенная неродственная совместимая	0 (0)	8 (22)	
аллогенная родственная несовместимая (гаплоидентичная)	5 (100)	24 (65)	
оРТПХ, n (%)			>0,99
Да	1 (20)	11 (30)	
Нет	4 (80)	26 (70)	
Рецидив, n (%)			0,040
Да	3 (60)	5 (14)	
Нет	2 (40)	32 (86)	
Смерть, n (%)			0,14
Да	2 (40)	4 (11)	
Нет	3 (60)	33 (89)	

Орлова А. А., Обухова Т. Н., Новикова Т. Ю., Габеева Н. Г., Беляева А. В., Сейдалиева К. Р., Кузнецова С. А., Ковригина А. М., Звонков Е. Е.

СЛУЧАЙ СЛОЖНОЙ T(8;14;18)(Q24;Q32;Q21), ВАРИАНТ DOUBLE-HIT, У БОЛЬНОЙ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ С ТРАНСФОРМАЦИЕЙ В В-КЛЕТОЧНУЮ ЛИМФОМУ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Сочетание транслокаций (t) с вовлечением локусов генов BCL2 и MYC в одном опухолевом клоне (double-hit лимфома) ассоциируется с агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом заболевания. В большинстве случаев double-hit лимфом гены BCL2 и MYC перестраиваются с локусами разных генов IG (тяжелых и легких цепей) или, в случае MYC, с не-IG хромосомными партнерами. В литературе описаны единичные случаи сложной t вышеуказанных генов с одним аллелем IgH.

Цель работы. Представить редкий случай сложной транслокации с вовлечением локусов генов BCL2 и MYC с одним аллелем гена IgH.

Материалы и методы. Больная 37 лет в октябре 2019 г. поступила в НМИЦ гематологии с поражением периферических, висцеральных, забрюшинных л/у, селезенки, костей и к/м. Морфологическая картина и иммунофенотип соответствовали ФЛ 1–2-й градации с низкой пролиферативной активностью (Ki67 15%) и экспрессией MYC≤5% клеток. Выполнено стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ) клеток л/у, FISH-исследование интерфазных ядер отпечатков опухоли и метафазных пластинок культуры клеток с использованием ДНК-зондов break-apart MYC, BCL6, BCL2, dual-fusion t(14;18)(q32;q21) и t(8;14)(q24;q32) (Abbott, Metasystems).

Результаты и обсуждение. При СЦИ в дебюте заболевания хромосомные аберрации не выявлены. FISH-исследование биоптата опухоли выявило t(14;18)(q32;q21) и t MYC. Из-за недостаточного количества исследуемого материала хромосомный партнер гена MYC не был установлен. Проведена терапии по программе R-mNHL-BFM90 с венетоклаксом и ауто-ТГСК, полная ремиссия достигнута в апреле 2020 г. Через 14 мес. развился генерализованный рецидив. При повторной биопсии л/у морфологическая картина характеризовала трансформацию ФЛ в В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности с бластоидной морфологией, высокой экспрессией MYC (до 50%) и Ki-67 40–50%. При СЦИ были выявлены дериваты хромосом 8, 14 и 18 (предположительно, сложная t(8;14;18)(q24;q32;q21) в составе комплексного кариотипа. FISH-исследование подтвердило наличие t(14;18) и t(8;14) с атипичным распределением сигналов (дополнительными сигналами от локуса гена IGH и значительным снижением интенсивности флуоресценции от локуса гена IGH в составе одного из слитных сигналов). При FISH-исследовании на метафазных пластинках на деривате хромосомы 8 был обнаружен слитный ген MYC::IGH::BCL2 (со значительным снижением интенсивности сигнала от локуса гена IGH), на деривате хромосомы 14 — IGH::MYC, на деривате хромосомы 18 — BCL2::IGH. Проведен курс G-DHAP с положительной динамикой. Планируется выполнение алло-ТГСК.

Заключение. Представлен редкий случай сложной t генов BCL2 и MYC с одним аллелем гена IgH. Комбинация СЦИ

и FISH-анализа позволила выявить у больной наличие сложной t(8;14;18)(q24;q32;q21), вариант double-hit, что повлияло на выбор терапии. Вероятно, t(8;14;18)(q24;q32;q21) явилась результатом двухступенчатого механизма, в котором в качестве первичного генетического события выступила характерная для фолликулярной лимфомы t(14;18), а t между der(14)t(14;18) и хромосомой 8 возникла в ходе опухолевой прогрессии на доклиническом уровне.

Островская Е. А., Буланов А. Ю., Костин А. И., Литвинова Е. П., Полуэктова В. Б., Филатова А. П., Боровкова Н.В.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТНОЙ ПЛАЗМЫ В КОМПЛЕКСЕ ТЕРАПИИ COVID-19

ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Введение. С начала пандемии COVID-19 плазма реконвалесцентов (РП) зарекомендовала себя как ценный дополнительный метод лечения новой коронавирусной инфекции. РП по-прежнему остается темой многих научных исследований и представляет живой интерес для ученых по всему миру, несмотря на то что многие исследования относительно применения и эффективности РП являются достаточно противоречивыми. В РФ заготовка и применение РП инициированы рабочей группой из НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, в связи с чем в данном исследовании будет представлен собственный опыт применения РП.

Цель работы. Оценить эффективность применения РП в комплексном лечении пациентов с COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 640 пациентов с коронавирусной инфекцией среднетяжелого и тяжелого течения, госпитализированных в ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» за период с 13 марта по 30 сентября 2020 г. В зависимости от титра полученной плазмы были выделены следующие группы больных: получившие РП с титром вируснейтрализующей активности (ВНА) ≤1:160 и титром ВНА ≥1:320. Эффективность применения РП в группах оценивали на основании исхода заболевания.

Результаты и обсуждение. Группа с применением РП составила 239 пациентов (179 пациентов со среднетяжелым течением и 60 пациентов с тяжелым течением). Больных, получивших РП с титром ВНА ≤1:160, было 129 пациентов со среднетяжелым и 44 с тяжелым течением COVID-19. С титром ВНА ≥1:320 — 50 пациентов со среднетяжелым течением, 16 с тяжелым течением. Общая летальность в группе среднетяжелых больных составила 3,53%, тяжелых — 10,47%. В группе среднетяжелых пациентов с применением РП летальность составила 2,79 и 15% в группе тяжелых. Исследование показало, что у среднетяжелых больных РП значимо снижает риск смерти: относительный риск смерти в группе среднетяжелых больных составил 1.014 (ДИ 95% 0,980–1,050), а в группе тяжелых пациентов снижения летальности при применении РП получено не было. Летальность у среднетяжелых больных, получивших РП с титром ВНА≤1:160, составила 4 из 129 больных (3,1%), при использовании титра ВНА ≥1:320 — 1 из 50 (2%), что свидетельствует о значимом преимуществе более высоких титров РП.

Заключение. Применение РП целесообразно у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19. РП у среднетяжелых пациентов значимо снижает риск смерти. Для достижения максимальной эффективности необходимо применение РП с высокими титрами ВНА ≥1:320.



Охота В. К., Новикова Д. В., Пискунова И. С., Дорохина Е. И., Аль-Ради Л. С., Моисеева Т. Н.

ПАРАВЕРТЕБРАЛЬНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ ОПУХОЛИ ПРИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Паравертебральная локализация опухоли при лимфопролиферативных заболеваниях крайне редка, частота встречаемости ее среди неходжкинских лимфом (НХЛ) составляет от 0,1 до 6,5%. Среди больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) данный показатель достигает 5%. Клиническая картина в 10% случаев обусловлена симптомами сдавления спинного мозга — интенсивным болевым синдромом и нарастающим неврологическим дефицитом (парапарезы, утеря контроля над функцией тазовых органов, эректильная дисфункция).

Цель работы. Представить спектр лимфопролиферативных заболеваний, протекающих с паравертебральным мягкотканным опухолевым поражением по опыту консультативного отделения НМИЦ гематологии.

Материалы и методы. С 2009 по 2021 год в консультативном отделении НМИЦ гематологии наблюдались 11 пациентов с впервые диагностированным генерализованным лимфопролиферативным заболеванием с паравертебральной локализацией опухоли на различных уровнях позвоночного столба. Наличие опухоли было визуализировано с помощью компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии и позитронно-эмиссонной томографии. Гистологическая верификация диагноза была проведена по биоптату лимфатического узла у 4 пациентов, при открытой биопсии паравертебральной опухоли у 5 больных, при трепанобиопсии грудного позвонка у 1 пациента, при морфологическом и цитохимическом исследование костного мозга — у 1 больного.

Результаты и обсуждение. У 7 из 11 пациентов (63%) была верифицирована лимфома Ходжкина, из них у 4 классическая форма ЛХ, у 3 нодулярное лимфоидное преобладание. У 4 из 11 (37%) пациентов была диагностирована неходжкинская лимфома: 1 случай фолликулярной лимфомы 1–2-го цитологического типа, 2 больных — В-клеточная лимфома из малых лимфоцитов и 1 пациент — волосатоклеточный лейкоз. Лимфопролиферативное заболевание дебютировало с болевого синдрома в области позвоночника и нарастающего неврологического дефицита у 6 больных (54%). У 5 (46%) пациентов клиники сдавления спинного мозга паравертебральной опухолью не было, она была обнаружена только при первичном стадировании. Десять пациентов уже получили лечение, один пациент находится на начальном этапе терапии. Лечение всем больным проводилось и проводится согласно Национальным клиническим рекомендациям для распространенных стадий лимфопролиферативных заболеваний.

Заключение. Наличие экстранодальной опухоли с паравертебральным расположением при лимфопролиферативных заболеваниях является редким проявлением заболевания.

При возможности с целью верификации диагноза целесообразно проведение открытой биопсии экстрадуральной опухоли. Согласно нашим данным, чаще паравертебральная локализация поражения встречалась при лимфоме Ходжкина, более чем в половине случаев заболевание дебютировало с симптомами компрессии спинного мозга. Результаты терапии у больных, прошедших лечение, сопоставимы с результатами у пациентов без паравертебральной локализации образования.

Очирова О. Е.[1], Уланова И. С.[2], Алексеева А. Н.[1], Жалсанова Э. Б.[1], Карпова А. Г.[1], Хажеева А. А.[1]

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТА С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ С ДВОЙНОЙ РЕФРАКТЕРНОСТЬЮ В УСЛОВИЯХ ЗАРАЖЕНИЯ НОВОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ SARS-COV-2 В ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЕ

[1]ГАУЗ РКБ им Н.А. Семашко, [2]БГУ

Введение. Терапия пациентов с множественной миеломой (ММ) в условиях пандемии COVID-19 претерпела ряд особенностей, отмеченных в резолюции Совета экспертов федеральных и региональных гематологических центров от 2020 г. Сведения в отношении риска тяжелого течения COVID-19 у пациентов с ММ пока ограничены, поэтому актуальным представляется описание случая лечения ММ с двойной рефрактерностью на фоне заражения тяжелого течения инфекции SARS-CoV-2.

Цель работы. Показать успешную терапию резистентного течения множественной миеломы в условиях ковида.

Материалы и методы. Ретроспективные исследования и медицинская документация.

Результаты и обсуждение. У пациента 1969 г.р. в 2013 г. диагностирована миеломная болезнь 3А стадия, множественно-очаговая форма, с поражением костей черепа, ПОП, ребер. Остеодеструктивный синдром (кости таза и черепа). Компрессионные переломы тел Th5, Th6, Th9, Th12, L2–L5. Плазмоцитома L1 позвонка. Проведены 5 курсов ПХТ в режиме «VCD», констатирована стабилизация заболевания с подтверждением экспертов федерального центра, поэтому в апреле 2015 г. успешно проведена ауто-ТГСК, далее терапия бисфосфанатами 1 р/мес. в течение 2 лет, проведение 2 курсов ХТ по схеме Rd, далее был перерыв в лечении. В октябре 2017 г. констатирован рецидив заболевания и проведено 8 курсов реиндукционной ПХТ по схеме VCD, но в конце 2018 г. развился рецидив заболевания и проведено 8 курсов ПХТ Rd с хорошей переносимостью. В конце 2019 г. по ТМ-заключению экспертов НМИЦ гематологии рекомендовано применение лекарственных препаратов (ЛП) для лечения ММ с двойной рефрактерностью: монотерапия ЛП даратумумаб или помалидомид в сочетании с дексаметазоном, или DHAP/DCEP, или М2. Во время плановой госпитализации для ПХТ по схеме VCD возникло тяжелое инфекционное осложнение в виде инфекции кровотока, вызванное *Streptococcus pneumoniae*, купированное назначением антибактериальной терапии. С марта по май 2020 г. пациенту были выполнены 3 введения даратумумаба с удовлетворительной переносимостью, но в мае 2020 года пациент был госпитализирован в ковидный госпиталь с диагнозом: Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, тяжелое течение. Двустороняя полисегментарная пневмония, тяжелой степени тяжести. Нарушение ФВД 2 ст. ДН 1 ст.; ОРДС. Терапию ОРДС проводили в ОРИТ с положительной динамикой, 13 июня 2020 г. больной был выписан с полным разрешением пневмонии на амбулаторное наблюдение врачом-гематологом для продолжения терапии даратумумабом в монорежиме (8 введений 1 р/нед., 8 введений 1 р/2 нед., 1 раз в месяц).

Заключение. Представленное описание демонстрирует высокую противоопухолевую активность даратумумаба в лечении пациента с множественной миеломой с двойной рефрактерностью при управляемом профиле безопасности на фоне тяжелого течения инфекции COVID-19, актуальность экспертных рекомендаций, своевременность выполнения диагностических тестов на COVID-19, а также возможность современной противоопухолевой лекарственной терапии моноклональными антителами пациентов с ММ в условиях инфекции COVID-19 в субъектах РФ.

Очирова О. Е., Уланова И. С., Алексеева А. Н., Жалсанова Э. Б., Карпова А. Г., Хажеева А. А.

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

ГАУЗ РКБ им. Н.А. Семашко

Введение. Терапия хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) всегда дифференцированная, но в период пандемии COVID-19 выбор наиболее оптимальных схем лечения с использованием высокоэффективных лекарственных препаратов (ЛП) разных механизмов воздействия у пациентов с длительным рефрактерным течением ХЛЛ представляется актуальным.

Цель работы. Представить клинический случай хронического лимфолейкоза в условиях пандемии COVID-19.

Материалы и методы. Ретроспективные исследования и медицинская документация.

Результаты и обсуждение. Пациентке 1952 г.р. в 2013 г. впервые был установлен диагноз ХЛЛ, стадия В по Binet на основании морфологических и инструментальных методов исследований. Из-за отсутствия показаний специфическое лечение ХЛЛ было начато в 2014 г. (3 курса по программе «СОР») с достижением ответа. Смена терапии на курс FCR произошла в связи с увеличением размеров периферических лимфоузлов и потерей веса по рекомендации экспертов федерального центра г. СПб. После 6 курсов FCR была достигнута ремиссия. В 2016 г. вновь развились массивная лимфаденопатия с лейкоцитозом и абсолютным лимфоцитозом: в 2016–2017 гг. выполнили 6 курсов R-FCM с развитием тяжелых инфекционных осложнений на фоне достигнутого ответа. В 2018–2020 гг. на фоне прогрессивного течения заболевания (КТ ОГК: пневмофиброзные изменения легких и увеличение шейных, паратрахеальных, подмышечных и других групп лимфоузлов; МРТ глазниц: множественные солидные параорбитальные объемные образования, распространяющиеся в орбиты и мелкие образования в ретробульбарной клетчатке, лимфаденопатия, утолщение слизистой оболочки в левой верхнечелюстной пазухе), образований век, спленомегалией провели 6 курсов обинутузумабом с удовлетворительной переносимостью. С декабря 2020 г. вновь констатировано ухудшение состояния больной с ростом объемных образований век (по гистологическому заключению биоптата — опухоль, состоящая из мелких лимфоцитоподобных клеток), сужением глазной щели, нарушением зрения, усилением В-симптомов. По заключению экспертов-гематологов НМИЦ им. В.А. Алмазова (г. СПб) рекомендовано проведение лучевой терапии и терапия ибрутинибом/венетоклаксом. От лучевой терапии больная отказалась. В мае 2021 г. была начата терапия ибрутинибом в дозе 320 мг/сутки. Отмечено значительное уменьшение размеров образований параорбитальных областей и нормализация клинико-лабораторных показателей. В июне 2021 г. больная перенесла инфекцию SARS-CoV-2 (КТ-2) в нетяжелой форме с госпитализацией в ковидный госпиталь и приостановкой терапии ибрутинибом на 1 месяц, после чего специфическое лечение было возобновлено.

Заключение. Несмотря на довольно непродолжительный период терапии ибрутинибом прогрессирующего ХЛЛ, на фоне лечения у пациентки отмечена выраженная положительная динамика, послужившая обоснованием выбора в пользу лекарственных препаратов группы ингибиторов тирозинкиназы Брутона на этапе лечения пациентов с ХЛЛ в амбулаторных условиях региона в период пандемии COVID-19.

Панасенко М. Н., Двирнык В. Н., Лазарева О. В., Малолеткина Е. С., Наумова И. Н., Марьина С. А., Захарько Е. И., Орел Е. Б., Карпова И. В., Гармаева Т. Ц.

АНАЛИЗ ВОЗМОЖНОСТИ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ПОЛНОЦЕННОГО КОМПЛЕКСА ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ НА ЭТАПАХ ОКАЗАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (СМП) ПАЦИЕНТАМ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ (ЗСК)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. С целью верификации диагноза, а также выбора тактики терапии и оценки в динамике состояния пациента с онкогематологическим заболеванием необходимо осуществлять комплекс лабораторных исследований в полном объеме в соответствии с клиническими рекомендациями. В 2019–2021 годах были проведены выездные мероприятия (ВМ) в субъекты РФ, в процессе которых осуществлялся сбор и анализ информации о возможностях лабораторно-диагностической службы профильных медицинских организаций (МО), оказывающих СМП по профилю «гематология».

Цель работы. Оценить выполнение полного комплекса лабораторных исследований у пациентов с гемобластозами при первичном обследовании и в процессе терапии по результатам ВМ.

Материалы и методы. Анализ проводился на основании данных разработанных чек-листов, а также при проведении ВМ, во время которого осуществлялся визит в лабораторные подразделения профильных МО. Была выполнена оценка спектра диагностических исследований, технической и кадровой оснащенности, автоматизации и информатизации лабораторий, маршрутизации биологических образцов, финансирования оплаты услуг.

Результаты и обсуждение. Согласно данным чек-листов, анализу медицинской документации было установлено следующее. Цитохимические исследования в полном объеме (включая реакцию на кольцевые сидеробласты) проводятся в 15% субъектов. Достаточное обследование при анемии (феррокинетика, витамин B_{12}, фолаты) — в 47%; исследования системы гемостаза (включая VIII, IX факторы свертывания и агрегацию тромбоцитов) — в 65%, иммунохимические исследования сыворотки и мочи с типированием парапротеина — в 24%. Иммунофенотипирование (ИФТ) на достаточном, согласно современным рекомендациям, уровне возможно выполнить только в 18% регионов. Цитогенетические (ЦГ) и молекулярно-генетические исследования (МГИ) доступны в 25% субъектов, однако спектр МГИ крайне ограничен: как правило, определение единичных маркеров хронических миелопролиферативных заболеваний. Основными проблемами, препятствующими проведению современной комплексной диагностики гемобластозов, являются выраженный кадровый дефицит «узких» специалистов, нехватка необходимого оборудования и реагентов, отсутствие налаженной коммуникации между сотрудниками лабораторных подразделений и врачами-гематологами, сложная маршрутизация биологических проб пациентов с выполнением высокоточных исследований в различных диагностических учреждениях.

Заключение. Проведенный анализ показал, что во многих субъектах РФ невозможно осуществить полноценную лабораторную диагностику пациентам с ЗСК при установлении диагноза или для оценки эффективности терапии. Ключевыми моментами являются низкая доступность методов прецизионной диагностики (ИФТ, ЦГ, МГИ) и их выполнение в различных МО, отсутствие немедленной обратной связи с лечащим врачом, длительное ожидание результатов, оплата за счет личных средств пациента. Для улучшения диагностических возможностей рекомендуется рассмотреть возможность создания межрегиональных специализированных лабораторий, проводящих весь комплекс высокотехнологичных исследований по профилю «гематология».

Панева М. А.[1], Кириллова Е. Г.[2], Пелипас И. М.[2]

ДИАГНОСТИКА ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТА С ВЫРАЖЕННОЙ КОМОРБИДНОСТЬЮ

[1]ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, [2]БУЗОО «Областная клиническая больница»

Введение. Лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ) представляют собой гетерогенную группу опухолевых поражений лимфатической ткани и костного мозга и отличаются многообразием форм. Применение современных методов исследования позволило достичь успехов в понимании природы опухолей данного типа и улучшении их диагностики. Однако у пациентов с мультиморбидностью своевременная постановка диагноза представляет определенные трудности.

Цель работы. На конкретном клиническом примере показать сложность диагностики ЛПЗ у пациента с множественной коморбидностью.

Материалы и методы. Анализ медицинской документации пациента.

Результаты и обсуждение. Пациент К., 70 лет, известен с ноября 2019 г. Исходно диагноз ЛПЗ трактовался как хронический В-клеточный лимфолейкоз, стадия А по Binet, без показаний к химиотерапии, подтвержден результатами морфологического и ИФТ исследований костного мозга (выявлен небольшой клон лимфоцитов с иммунофенотипом $CD19k^+CD5^+CD23^+CD20^+FMC7^+$). Заболевание протекало с умеренной абдоминальной лимфаденопатией, спленомегалией, умеренным лимфоцитозом и незначительным лейкоцитозом, слабоположительной пробой Кумбса, анемией средней тяжести. Обращало внимание наличие гиперпротеинемии за счет гамма-фракции, моноклональной IgA гаммапатии, консолидированных переломов ребер с обеих сторон, по данным лучевых методов исследования. Следует отметить, что у пациента имеется выраженная коморбидность: меланома кожи спины, оперативное лечение в феврале 2018 г., рецидив в августе 2020 г., очаговый туберкулез легких, МБТ(–), перенесенная новая коронавирусная инфекция в октябре 2020 г. без идентификации вируса, КТ — 4, язвенная болезнь желудка, хронический гепатит С, стадия цирроза (класс А по Чайлд-Пью), фаза репликации, артериальная гипертензия, ИБС, стенокардия 2 ФК, ХСН 2Б ФК2, мочекислая нефропатия, ХБП 2. С апреля 2021 г. лихорадка, астенизация, периферическая лимфаденопатия, нарастание гепатоспленомегалии, углубление анемии. Для уточнения распространенности опухолевого процесса пациенту проведена ПЭТ-КТ, выполнена трепанобиопсия костного мозга с ИГХ — гиперклеточный костный мозг с очаговыми скоплениями лимфоидных клеток малого и среднего размера, часть с плазмоцитоидной дифференцировкой. Клетки лимфоидного инфильтрата экспрессируют CD20 (мембранная экспрессия), BCL-2 (цитоплазматическая реакция), CD5. Реакции с CD10, BCL-6, SOX11, CyclinD1, CD23, LEF1 негативны. Пациент консультирован в ФГБУ «НМИЦ гематологии», диагноз уточнен: лимфома из клеток маргинальной зоны с моноклональной секрецией Ak, BJk, холодовыми агглютининами, поражением периферических, внутрибрюшных лимфоузлов, селезенки, костного мозга IVA ст. по Ann-Arbor. Рекомендовано проведение курсовой химиотерапии по схеме бендамустин/ритуксимаб с последующим контролем ПЭТ-КТ и ИХИ крови и мочи, противорецидивная терапия конкурирующего онкологического процесса.

Заключение. Таким образом, наличие полиморбидности затрудняет своевременную постановку диагноза ЛПЗ. Однако применение современных методов диагностики, включая морфологическое и ИГХ-исследования, позволяет с высокой точностью определить форму опухолевого поражения, что, в свою очередь, определяет выбор специфического лечения.

Парамонова Е. В.[1], Аракелян А. В.[2], Шпирко В. О.[1], Лифенцев Д. С.[3], Кичигина М. Ю.[1], Тупицына Д. Н.[1], Семенова А. А.[1], Тумян Г. С.[1], Трофимова О. П.[1]

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЛОКАЛЬНЫМИ СТАДИЯМИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

[1]ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, [2]ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), [3]ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

Введение. Прогресс в лечении лимфомы Ходжкина (ЛХ) основан на дифференцированном подходе к терапии больных, разделенных на группы в зависимости от наличия факторов риска (ФР). И если с определением понятий «благоприятный» (I–II стадии без ФР) и «неблагоприятный» (III–IV стадии) прогноз все исследовательские группы единодушны, то характеристика «промежуточного» прогноза различается. Так, немецкая группа (GHSG) рассматривает больных с IIB+ФР («bulky»>7см и/или изолированное экстранодальное «E» поражение) наравне с распространенными стадиями и проводит им интенсивные BEACOPP-подобные режимы. Все перечисленное создает определенные сложности в трактовке и сопоставлении результатов лечения, а также в определении оптимальной программы терапии больных с локальными стадиями ЛХ.

Цель работы. Изучение эффективности адаптированной терапии больных с локальными стадиями ЛХ с использованием протокола EA(50)COPP-14.

Материалы и методы. В 2009–2019 гг. 114 больных с локальными стадиями ЛХ получали лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России. Согласно рекомендациям GHSG, мы отнесли больных с IIB + bulky и/или E стадией в группу с неблагоприятным прогнозом и исключили из данного анализа. Промежуточная группа была представлена 87 больными с локальными I–IIA стадиями с наличием ФР (повышение СОЭ >50мм/ч, поражение 3 и более зон, bulky>7см, «E» стадия). Больные получали разные режимы химиотерапии: 4–6 ABVD (n=18), 2EACOPP-14+2ABVD (n=14), 4EACOPP-14 (n=55). Выбор химиотерапии зависел от наличия определенных ФР и промежуточных результатов ПЭТ/КТ («деэскалация» в группе 2EACOPP-14+2ABVD). Лучевая терапия проведена 77 больным (88%).

Результаты и обсуждение. Медиана возраста составила 26 лет (диапазон 17–52), женщин было больше (71%). Массивное поражение средостения отмечено у 56 (64%), «E»-стадия определялась у 9 (10%) больных. При медиане наблюдения 40 месяцев 3-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 94%, у 4 (5%) диагностированы рецидивы в сроки от 3 до 17 месяцев. За период наблюдения все больные живы. Промежуточное ПЭТ/КТ после 2 циклов ХТ (ПЭТ2) выполнено 64 больным: у 54 (84%) достигнут полный метаболический ответ, у остальных 10 (16%) сохранялось в опухоли активное накопление РФП, соответствующее 4–5 баллам по шкале Deauville. При этом 3-л ВБП не зависела от данных ПЭТ2 и составила 98 и 90% соответственно (p=0,1). Интересным является тот факт, что «деэскалация» лечения (2EACOPP-14+2ABVD) у ПЭТ2-негативных больных не отразилась на отдаленных результатах лечения — в этой подгруппе рецидивов не было.

Заключение. Больные с локальными I–II стадиями ЛХ представляют собой разнородную группу, которая требует разных тактических подходов. Отсутствие статистически значимых различий по ВБП в зависимости от результатов промежуточного ПЭТ/КТ говорит о преимуществе ПЭТ-адаптированной терапии, поскольку продолжение интенсивного режима EACOPP-14 у ПЭТ2-позитивных больных позволяет нивелировать неблагоприятное прогностическое значение данного параметра. С другой стороны, вполне оправдана «деэскалация» лечения у ПЭТ2-негативных пациентов. Планируется дальнейшее накопление клинического материала для получения более достоверных выводов.

Передельская А. Д., Пономарев Р. В., Чавынчак Р. Б., Лукина Е. А.

ЛОЖНАЯ ДИАГНОСТИКА ИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ У ПАЦИЕНТА С БОЛЕЗНЬЮ ГОШЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Болезнь Гоше — заболевание из группы наследственных ферментопатий, развивающееся вследствие дефицита активности лизосомного фермента кислой бета-D-глюкоцереброзидазы. Тромбоцитопения относится к типичным проявлениям болезни Гоше и наблюдается у 100% неспленэктомированных пациентов. В то же время тромбоцитопения является неспецифическим симптомом широкого спектра гематологических и негематологических заболеваний, что обусловливает необходимость проведения широкого диагностического поиска для установления диагноза. Отступление от стандартных протоколов обследования при тромбоцитопении, в том числе отказ от исследования костного мозга, может быть причиной грубых диагностических ошибок.

Цель работы. Проанализировать случай ложной диагностики иммунной тромбоцитопении у пациента с болезнью Гоше. Продемонстрировать необходимость комплексного подхода к обследованию пациентов с тромбоцитопенией.

Материалы и методы. У пациента 45 лет с детства наблюдались частые носовые и десневые кровотечения. В возрасте 18 лет в гемограмме впервые выявлена тромбоцитопения 70x10^9/л. После проведенного обследования, не включающего исследование костного мозга, по месту жительства установлен диагноз иммунной тромбоцитопении. С возраста 22 лет в связи с углублением тромбоцитопении (<50x10^9/л) и появлением кожных петехиальных высыпаний ежегодно проводились курсы пульс-терапии дексаметазоном (в течение 8–10 дней) с кратковременным эффектом. В возрасте 41 года по данным УЗИ впервые выявлена спленомегалия (170 мм), отмечено дальнейшее углубление тромбоцитопении (<20 тыс/мкл), в связи с чем пациент самостоятельно продолжил проведение пульс-терапии на дому (больной — житель горного села на юге России). В связи с отсутствием эффекта от терапии, появлением развернутого кожного геморрагического синдрома направлен в НМИЦ гематологии для решения вопроса о назначении агонистов тромбопоэтиновых рецепторов.

Результаты и обсуждение. По результатам проведенного обследования установлен диагноз болезни Гоше I типа, протекающей с двухростковой цитопенией (анемией и тромбоцитопенией), гепатоспленомегалией с наличием гошером селезенки и необратимым поражением костно-суставной системы (медуллярные остеонекрозы). Диагноз был верифицирован результатами энзимодиагностики и молекулярно-генетического анализа. Среди дополнительных, характерных для болезни Гоше лабораторных изменений определялось снижение показателей липидного обмена (холестерин 2,5 ммоль/л), гиперферритинемия (950 нг/мл) и наличие моноклональной секреции G-каппа 19,3 г/л. Отмечено резкое повышение концентрации высокоспецифичного биомаркера болезни Гоше — гликозилсфингозина (> 58 норм).

Заключение. Диагноз иммунной тромбоцитопении требует исключения других заболеваний, протекающих с тромбоцитопенией. Отступление от комплексной программы обследования пациентов с тромбоцитопенией, включающей исследование костного мозга и оценку размеров селезенки, привело к поздней диагностике болезни Гоше на этапе формирования необратимых осложнений. Назначение заместительной ферментной терапии привело к восстановлению показателей гемоглобина, повышению количества тромбоцитов (> 50x10^9/л) и уменьшению размеров селезенки (170x120 мм).

Перфилова Е. А.[1], Минаев М. С.[2], Дьяконов Д. А.[1], Росин В. А.[1]

ОЦЕНКА РОЛИ CD163+ МАКРОФАГОВ И CD15+ НЕЙТРОФИЛОВ В ПРОГНОЗЕ ТЕЧЕНИЯ НОДУЛЯРНОГО СКЛЕРОЗА ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

[1]ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России», [2]ГБУЗ КО «ЦГКБ»

Введение. Лимфома Ходжкина (ЛХ) — В-клеточная лимфома с выраженным реактивным полиморфноклеточным микроокружением. Наиболее частым гистологическим вариантом заболевания является нодулярный склероз. В настоящее время внимание ученых направлено на изучение опухолевого микроокружения и поиск новых терапевтических мишеней. Особый интерес представляют макрофагально-гистиоцитарные элементы и нейтрофилы. В отдельных работах отмечено, что увеличение содержания CD163+ макрофагов при классической ЛХ коррелирует с рецидивом заболевания и общей выживаемостью пациентов. Тем не менее данные противоречивы, носят описательный характер, а значимость CD163 в качестве маркера-предиктора течения ЛХ не доказана. Роль опухоль-ассоциированных нейтрофилов (TAN) установлена при отдельных солидных опухолях. Однако данные, отражающие значение TAN при лимфопролиферативных заболеваниях, крайне ограничены.

Цель работы. Изучить роль CD163+ макрофагов и CD15+ нейтрофилов в прогнозе течения нодулярного склероза классической лимфомы Ходжкина.

Материалы и методы. Исследования выполнены на гистологических срезах лимфатических узлов 74 пациентов с нодулярным склерозом классической ЛХ. Все больные наблюдались в клинике ФГБУН «КНИИГиПК ФМБА России» в период с 2011 по 2018 г. Соотношение мужчин и женщин составило 45,9 и 54,1% соответственно; медиана возраста — 36 лет (28–44). Пациенты разделены на 2 группы: первая (n=34) — обследованные, достигшие ремиссии после проведения стандартной полихимиотерапии 1-й линии по схеме BEACOPP (благоприятное течение). Вторую (n=40) — больные с рефрактерностью к химиотерапии или минимальным ответом на лечение и пациенты, которым была проведена ауто- или алло-ТГСК (неблагоприятное течение). Иммуногистохимические реакции проводились по стандартной методике с применением моноклональных антител к маркерам CD15 (клон Carb-3, DAKO), CD163 (клон MRQ-26, «Cell Marque», США). Для статистической обработки данных применялась программа Stadia.

Результаты и обсуждение. Установлено, что доля CD163+ макрофагов в группе 1 ниже, чем в группе 2: 6,0% (5,0–7,0) и 16,0% (8,0–19,0) соответственно, p <0,001. При проведении ROC-анализа определено пороговое значение CD163+ клеток, равное 7,0%. Низкий уровень экспрессии (<7,0%) CD163+ макрофагов чаще встречался у пациентов группы 1, чем группы 2: 77,8 и 22,2% соответственно, p<0,001. Количество CD15+ нейтрофилов в группе 1 достоверно отличалось от группы 2: 7,0% (7,0–8,0) и 21,0% (17,0–23,0) соответственно (p<0,001). При проведении ROC-анализа выявлено пороговое значение уровня экспрессии CD15+ нейтрофилов, равное 8,0%. Подпороговый уровень (<8,0%) CD15+ клеток чаще определялся у больных в группе 1, чем в группе 2: 90,0% и 10,0% (p<0,001). Между полученными показателями экспрессии CD163 и CD15 выявлена статистически значимая сильная прямая корреляционная зависимость (V Крамера=0,566; p<0,001).

Заключение. Повышение количества CD163+ макрофагов (>7%) и CD15+ нейтрофилов (>8%) связано с плохим ответом на терапию 1-й линии по схеме BEACOPP. Относительное число этих клеток может быть использовано в качестве дополнительного морфологического критерия прогноза течения нодулярного склероза больных ЛХ.

Петинати Н. А.[1], Давыдова Ю. О.[1], Никифорова К. А.[1], Бигильдеев А. Е.[1], Арапиди Г. П.[2], Кузьмина Л. А.[1], Дризе Н. И.[1], Паровичникова Е. Н.[1]

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ КОНЦЕНТРАЦИИ Т-КЛЕТОК И ЦИТОКИНОВ В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ РЕАКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ФНКЦ ФХМ

Введение. Мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (МСК) активно применяются для лечения и профилактики реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) — частого осложнения трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток (алло-ТГСК). Развитие РТПХ связано с иммунными клетками донора, активация которых в организме реципиента модулируется МСК. Что происходит в организме после введения МСК, изучено недостаточно.

Цель работы. Проследить за динамикой изменения субпопуляций Т-клеток памяти и цитокинов в крови пациентов после введения МСК.

Материалы и методы. Пациенты после алло-ТГСК были рандомизированы на 2 группы, которым вводили и не вводили МСК в день восстановления лейкоцитов до 1000 в мкл. В этот день (день 0) пациентам одной группы вводили МСК. У больных обеих групп в день 0 через 3 и 30 дней забирали периферическую кровь, выделяли лимфоциты и анализировали иммунофенотипически субпопуляции Т-клеток памяти. Концентрацию 27 цитокинов и хемокинов в крови определяли с помощью набора Bio-Plex Pro Human Cytokine Panel.

Результаты и обсуждение. Основные изменения происходят через 30 дней после введения МСК, несмотря на то что введенные МСК в этот момент уже не обнаруживаются в организме. Концентрация всех изученных цитокинов, хемокинов и факторов роста у пациентов была ниже и сильнее варьировала чем у доноров. Это подтверждает неполное восстановление иммунной и кроветворной системы в течение как минимум 2 месяцев после алло-ТГСК. К 30-му дню в сыворотке крови пациентов, которым вводили МСК, достоверно повышается концентрация регулирующих иммунный ответ про- и противовоспалительных цитокинов — IL-6, IL-8, IL-17, TNF-a и IFN-g. В группе пациентов, ко-

Таблица. Динамика изменений количества лимфоцитов в субпопуляциях клеток памяти у пациентов после алло-ТГСК и введения МСК

	Number of cells, x 10⁶/L				
	день 0	день 3		день 30	
		Без МСК	МСК	Без МСК	МСК
CD4+SCM	2,62±0,63	4,27±1,80	4,46±1,50	1,69±0,52	1,86±0,45
CD4+NV	22,09±3,22	33,56±11,24	35,86±9,39	31,97±9,73	34,34±8,41
CD4+CM	22,69±4,51	25,87±6,36	27,40±5,27	28,79±7,34	30,30±6,38•
CD4+TE	1,32±0,48	1,46±0,54*	1,62±0,47	3,27±1,42	3,55±1,26
CD4+TM	35,56±5,41	45,02±10,10	46,96±8,39*	86,67±29,28	89,44±26,18
CD4+EM	2,80±1,21	3,32±2,51	3,45±2,10	21,40±13,41◊	20,08±11,87
CD8+SCM	6,14±1,50	24,17±8,41*	29,18±7,65*	11,84±4,34	12,23±3,86
CD8+NV	0,79±0,17	5,20±4,64*	5,41±3,88*	0,56±0,23	0,58±0,21
CD8+CM	1,55±0,33	6,32±2,74*	7,42±2,44*	2,90±0,77	2,81±0,69
CD8+TE	23,64±6,48	133,20±51,50	148,25±43,64•	117,12±33,03◊	116,64±29,57◊
CD8+TM	16,99±4,23	96,12±44,11	113,47±38,39•	84,22±45,70◊	80,74±40,97◊
CD8+EM	13,50±3,43	96,18±39,65	103,80±33,50•	291,52±201,9◊	267,64±180,06◊
Treg	9,65±1,51	11,67±3,03	12,56±2,54	8,61±2,23	9,26±1,93
CD4+HLA-DR+	10,40±2,58	15,31±6,64	15,48±5,57	59,52±28,26◊	57,67±25,25
CD4+PD1+	6,26±1,14	12,65±3,53	12,32±2,98	44,08±17,92◊	46,72±16,03◊
CD4+CD25+	26,39±5,13	33,65±9,58	35,96±8,11	18,88±5,39◊	20,30±4,68•
CD8+HLA-DR+	29,14±10,09	34,69±13,93	34,50±11,69	303,22±171,9◊	281,48±153,85◊
CD8+CD25+	3,21±0,66	3,28±1,22	4,00±1,11	2,88±1,05	3,00±0,94◊
CD8+PD1+	3,06±0,77	4,46±1,71	4,14±1,44	35,23±18,89◊	32,70±17,00◊

Достоверные различия (p<0,05) день 0 — день 3 *; день 0 — день 30 ◊; с и без МСК •

торым не вводили МСК, повышается только концентрация IFN-g. К 30-му дню после введения МСК также увеличивается концентрация ростовых факторов G-CSF, GM-CSF, PDGFbb, FGFb и IL-5. Уровни G-CSF и PDGFbb также повышаются у пациентов контрольной группы, однако в меньшей степени. Через 3 суток после введения МСК увеличивается только количество $CD8^+$ эффекторных клеток ($CD8^+$TE, $CD8^+$TM, $CD8^+$EM). Через 30 суток после введения МСК увеличивается количество $CD4^+$CM и активированных клеток $CD4^+CD25^+$. При этом изменяется направление и скорость восстановления субпопуляций Т-клеток по сравнению с контрольной группой (табл.). Корреляции между концентрациями провоспалительных цитокинов и представленностью отдельных субпопуляций Т-клеток выявлено не было.

Заключение. Показано, что введение МСК положительно влияет на восстановление иммунной системы пациентов после алло-ТГСК.

Работа была выполнена при поддержке гранта РФФИ 19-29-040-23.

Петинати Н. А., Капранов Н. М., Давыдова Ю. О., Бигильдеев А. Е., Пшеничникова О. С., Карпенко Д. В., Дризе Н. И., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЭФФЕКТИВНЫХ И НЕЭФФЕКТИВНЫХ ПРИ ПРОФИЛАКТИКЕ ОСТРОЙ РЕАКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (МСК) здоровых доноров применялись для профилактики развития острой реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) после аллогенной трансплантации костного мозга. Введение МСК пациентам было не всегда эффективно.

Цель работы. Изучение различий между эффективными и неэффективными в профилактике РТПХ образцами МСК.

Материалы и методы. Исследовали вводимые МСК и те же клетки, культивированные в присутствии лимфоцитов стороннего донора или обработанные провоспалительными цитокинами, — IL-1b, IFNg и TNF. С помощью проточной цитометрии определяли иммунофенотип МСК без воздействия, после ко-культивирования с лимфоцитами или воздействия цитокинов, а также долю CD25, CD146, CD69, HLA-DR и PD-1 положительных $CD4^+$ и $CD8^+$ клеток и распределение различных субпопуляций эффекторных клеток и клеток памяти в лимфоцитах, ко-культивированных с МСК.

Результаты и обсуждение. Выявлены отличия в иммунофенотипе эффективных и неэффективных МСК. В эффективных образцах достоверно выше средняя интенсивность флуоресценции (СИФ) HLA-ABC, HLA-DR, CD105 и CD146. После обработки МСК IFNg или ко- культивирования с лимфоцитами сильнее повышается СИФ HLA-ABC, HLA-DR, CD90 и CD54 в эффективных МСК, что указывает на повышение иммуномодулирующей активности этих клеток. При кокультивировании лимфоцитов с эффективными МСК достоверно меньше снижается пропорция $CD4^+$CM, $CD8^+$CM и больше увеличивается доля $CD8^+CD146^+$ лимфоцитов, по сравнению с субпопуляциями лимфоцитов, ко-культивированных с неэффективными в профилактике РТПХ образцами МСК, тогда как пропорция $CD8^+$EM лимфоцитов при ко-культивировании с эффективными образцами МСК снижается, а с неэффективными увеличивается. Пропорция $CD4^+CD146^+$ лимфоцитов возрастает только при ко-культивировании с неэффективными образцами.

Заключение. Впервые найдены отличия между эффективными для профилактики РТПХ и неэффективными образцами МСК, указывающие на возможный механизм иммуносупрессирующего действия этих клеток при клиническом применении. Таким образом, показано, что от индивидуальных особенностей популяции МСК зависит их иммуномодулирующая активность.

Работа была выполнена при поддержке гранта РФФИ 19-29-040-23.

Таблица Изменение иммунофенотипа МСК при кокультивировании с лимфоцитами

	1 сутки		4 суток	
	эффективные	неэффективные	эффективные	неэффективные
Изменения в экспрессии поверхностных антигенов на МСК при ко-культивировании с лимфоцитами				
HLA-ABC	1,90±0,11	1,53±0,30	1,90±0,15	1,67±0,33
CD90	0,95±0,04	0,79±0,06*	0,55±0,04	0,49±0,10
HLA-DR	134,37±63,90	654,74±363,49	682,42±326,38	151,88±96,44
CD105	1,08±0,06	0,98±0,14	0,64±0,05	0,42±0,07
CD146	0,82±0,07	0,86±0,30	22,16±16,28	0,81±0,21
CD54	60,59±12,29	44,76±8,84	33,08±5,30	23,19±7,64
CD274	434,64±93,56	1,27±0,28*	573,44±172,78	319,25±233,40
CD73	1,05±0,08	0,56±0,13*	150,36±103,94	1,60±0,54

*Достоверные отличия между эффективными и неэффективными МСК

Петренко А. А., Кислова М. И., Дмитриева Е. А., Никитин Е. А., Виноградова О.Ю., Птушкин В. В.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЕНЕТОКЛАКС-СОДЕРЖАЩИХ СХЕМ У ПАЦИЕНТОВ С ХЛЛ ПРИ РЕФРАКТЕРНОСТИ К ИБРУТИНИБУ

ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», Москва, Россия

Введение. Оптимальная тактика ведения пациентов с прогрессией на ибрутинибе не разработана. Терапией спасения для этих пациентов является венетоклакс (VEN), однако вопрос о необходимости использования его в сочетании с моноклональными антителами не разрешен. Использование моноклональных антител может быть причиной тяжелых инфекций, поэтому этот вопрос имеет принципиальное значение.

Цель работы. Провести сравнение монотерапии венетоклаксом и его комбинации с моноклональными антителами к CD20 у больных с рефрактерностью к ибрутинибу.

Материалы и методы. В наблюдательное исследование были включены пациенты, у которых во время лечения ибрутинибом наблюдалось прогрессирование в соответствии с критериями iwCLL 2018. Ни один из пациентов не прекращал прием ибрутиниба до перехода на VEN. Согласно внутреннему протоколу прием ибрутиниба продолжался до полного ответа, определяемого как три последовательных с интервалом в 3 месяца отрицательных результата исследования минимальной остаточной болезни (МОБ (-)) методом проточной цитофлуометрии, или неопределенно долго. Пациенты получали моноклональные антитела на протяжении 6 месяцев, в то время как прием VEN продолжался. Терапия VEN могла быть прекращена, если у пациента определялась МОБ (-) на фоне полной ремиссии, сохраняющаяся в течение 12 месяцев.

Результаты и обсуждение. Всего в исследование включено 66 пациентов, 19 — получали VEN в монорежиме (VENmono), 47 — VEN в комбинации с анти-CD20 моноклональными антителами (VENcombo). Характеристика пациентов представлена в таблице. Среди пациентов в когорте VENcombo: 37 получали обинутузумаб, 10 — ритуксимаб. При сравнении исходных биологических характеристик среди пациентов, получавших VENmono или VENcombo, были отмечены значимые различия в показателе ECOG, а также в частоте синдрома Рихтера (СР). Обе группы обогащены случаями с делецией 17p и комплексным кариотипом. В группе VENmono ВБП была значимо ниже, чем в группе VENcombo (4,5 против 26,8

месяца, p=0,0095) (рис. 1А, Б). При детальном анализе группы пациентов с CP можно выделить два кластера — пациенты с ранним, до 4,5 месяцев, и поздним развитием CP (медиана 4,5 месяца, разброс 0,6–13,7 месяца). В связи с тем, что группа VENmono была обогащена случаями с ранним развитием CP, эти пациенты были исключены из анализа ВБП. В полученной модели ВБП не различается в группах пациентов, применяющих VENmono и VENcombo (p=0,2755) (рис. 2). Из 66 пациентов 30 достигли полной ремиссии (7 — на монотерапии венетоклаксом и 31 — на комбинированном лечении) и 2 — частичную (все из группы комбинированного лечения). МОБ-негативная ремиссия достигнута у 2 (29%) из группы VENmono, в группе VENcombo — 18 (58%) пациентов. У 15 пациентов на момент подачи тезиса все еще определялась МОБ.

Заключение. Таким образом, венетоклакс высокоэффективен при лечении пациентов, с прогрессией на терапии ибрутинибом. Наши данные не позволяют утверждать, что комбинированная терапия венетоклаксом и антителами к CD20 имеет преимущество над монотерапией венетоклаксом. Различия в частоте CP и в тяжести состояния могут объяснять различие в выживаемости, поскольку исключение случаев CP нивелирует различия в ВБП.

Таблица. Характеристика пациентов

Характеристика	Все пациенты	Венетоклакс монотерапия	Венетоклакс + анти-CD20	p
Всего пациентов	66	19	47	–
Медиана возраста (разброс)	64 (37–86)	64 (50–86)	63 (37–84)	0,2
Мужчины/Женщины	42/24	13/6	30/17	0,2880
Медиана линий предшествующей терапии (разброс)	4 (1–9)	4 (1–8)	3 (1–9)	0,3508
ECOG 0–1 2 3–4	 45 (68%) 12 (18%) 9 (14%)	 9 (47%) 4 (21%) 6 (32%)	 36 (77%) 8 (17%) 3 (6%)	 0,0551 0,974 0,0212
Стадия по Binet A B C	 2 (3%) 39 (59%) 25 (38%)	 1 (6%) 9 (47%) 9 (47%)	 1 (2%) 30 (64%) 16 (34%)	 0,9044 0,2181 0,3123
Делеция 17p	30 (45%)	9 (47%)	21 (45%)	0,9036
Комплексный кариотип (≥5 аберраций)	25/40 (63%)	7/8 (88%)	18/32 (56%)	0,9102
Синдром Рихтера	13 (20%)	7 (37%)	6 (13%)	0,0260
Медиана ВБП, VEN, мес.	7.1	4.5	26.8	0,0095
Медиана ВБП VEN с исключением CP, мес.	11.9	не достигнута	не достигнута	0,2755
Медиана ОВ, мес.	8.3	6.1	23.9	0,0021

Рисунок. 1. Выживаемость без прогрессирования (А) и общая выживаемость (Б) на терапии венетоклакс-содержащими режимами

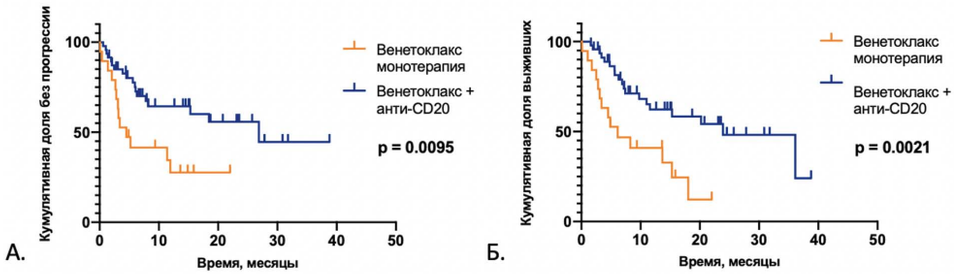
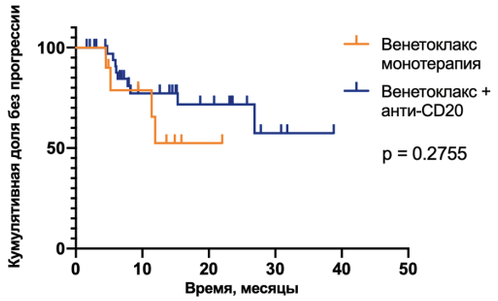


Рисунок. 2. Выживаемость без прогрессирования на терапии венетоклакс-содержащими режимами с исключением синдрома Рихтера



Петровский Д. Ю., Зоренко В. Ю., Полянская Т. Ю., Карпов Е. Е., Сампиев М. С., Садыкова Н. В., Мишин Г. В., Голобоков А. В., Королева А. А.

ВАРИАНТЫ ГЕМОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ А

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Применение различных схем гемостатической терапии при эндопротезировании коленных суставов у больных гемофилией и на основании полученных данных ответить на следующие вопросы: 1) Какая терапия наиболее минимизирует интра- и послеоперационную кровопотерю у больных гемофилией при оперативных вмешательствах высокой степени риска таких, как эндопротезирование суставов? 2) Влияют ли варианты терапии у больных гемофилией на течение послеоперационного периода и реабилитацию? 3) Безопасно ли использовать транексамовую кислоту (ТК) и постоянную терапию при гемофилии?

Цель работы. Индивидуальный подбор гемостатической, профилактической терапии при оперативном лечении пациентов с гемофилией А.

Материалы и методы. Было проведено 52 артропластики коленных суставов у пациентов с тяжелой формой гемофилии А, из них у 20 пациентов применялась терапия с коррекцией дефицита фактора VIII в комбинации с ТК и 18 пациентов с изолированной терапией фактором VIII и 14 пациентов с постоянным введением препаратов фактора VIII. В наблюдении участвовали пациенты с тяжелой формой гемофилии А (уровень фактора VIII менее 1%) в возрасте от 26 до 58 лет, средний возраст составил 44 года. Гемостаз фактором VIII осуществлялся по стандартной схеме из расчета, чтобы уровень фактора в крови пациента на момент оперативного лечения был не ниже 100%. ТК применялась из расчета 10–15 мг/кг с интервалом каждые 8 часов в течение первых 4 суток п/о периода, всего 12 введений. Поддержание концентрации FVIII в крови пациента постоянным введением через помпу рассчитывалось из расчета 4МЕ на 1 кг массы тела в час первые двое суток со дня оперативного лечения, далее проводилась коррекция с постепенным снижением FVIII в крови. У всех пациентов перенесших артропластику гемофилическая артропатия была в терминальной стадии, у 32 пациентов артропатии сопутствовали осложнения (синовиты, анкилозы, контрактуры).

Результаты и обсуждение. Период наблюдения всех пациентов составил не менее 2–4 лет, исход оперативного лечения у 49 пациентов составил хороший результат, у 3 больных удовлетворительный, обусловленный исходными фиброзными анкилозами суставов. В группе пациентов (20), у которых в качестве дополнительной гемостатической терапии применялась ТК, интраоперационно были достигнуты минимальные объемы кровопотери по сравнению с остальными группами. В послеоперационном периоде в первые сутки по дренажам также отмечалось снижение кровопотерь до 25% в среднем. По данным коагулограммы с определением уровня фактор VIII в течение 4 суток п/о периода отмечалось снижение потребления фактора VIII, что позволило уменьшить расход фVIII до 30%.

Заключение. Наилучшие показатели при реабилитации в послеоперационном периоде показала группа, в которой применялась классическая схема терапии в комбинации с ТК за счет меньшего п/о периартикуллярного отека и гематом. На 2-м месте по показателям эффективности стоит группа, где применялось длительное введение фактора VIII.

Пискунова И. С., Моисеева Т. Н., Аль-Ради Л. С., Пластинина Л. В., Дорохина Е. И.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АКАЛАБРУТИНИБА У ПАЦИЕНТОВ С ХЛЛ В НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Благодаря научным достижениям и открытиям в изучении биологии опухолевых клеток появились новые эффективные препараты для лечения ХЛЛ. На сегодня существуют препараты с разными точками приложения на молекулярном уровне. Одним из таких препаратов является акалабрутиниб, который является селективным ингибитором тирозинкиназы Брутона II поколения.

Цель работы. Продемонстрировать эффективность селективных ингибиторов тирозинкиназы Брутона II поколения у пациентов с ХЛЛ.

Материалы и методы. С февраля 2020 г. в НМИЦ гематологии акалабрутиниб (100 мг 2 р/сут внутрь) был назначен 7 пациентам с ХЛЛ (3 мужчин, 4 женщины). Медиана возраста 61 год (от 50 до 71 года). Диагноз был установлен в соответствии с рекомендациями iwCLL 2018 г. Средний индекс коморбидности (CIRS) у пациентов составил 10 баллов (диапазон от 8 до 14). Шестеро пациентов получили акалабрутиниб в первой линии терапии, один пациент — во второй линии терапии. Среди молекулярно-генетических факторов прогноза у 6 пациентов выявлен немутированный статус генов IGHV, у 1 пациента — мутированный статус; del17p13 выявлена у 2 пациентов, мутация гена TP53 — у 1 пациента, комплексный кариотип у 3 пациентов (табл. 1).

Результаты и обсуждение. У всех пациентов на сроке лечения акалабрутинибом +12 мес. достигнута частичная ремиссия заболевания (общий ответ — 100%), в виде регресса В-симптомов, лимфоцитарного лейкоцитоза, спленомегалии. Частичная ремиссия обусловлена выявлением в крови моноклональных В-лимфоцитов (клеток ХЛЛ) при проточной цитофлюориметрии, несмотря на нормальные параметры крови. Четверо пациентов перенесли коронавирусную инфекцию COVID-19. У троих пациентов терапия акалабрутинибом не прекращалась. У одного пациента после непродолжительной отмены препарата было отмечено увеличение размеров периферических л/узлов, при возобновлении терапии увеличение л/узлов регрессировало. Из наиболее частых нежелательных явлений при приеме акалабрутиниба было отмечено появление головной боли в первый месяц приема препарата, спонтанных подкожных гематом. Гематологической токсичности, инфекционных осложнений, кардиологических осложнений не отмечено. При медиане наблюдения 18 мес. (16–21 мес.) ни у одного пациента не выявлено прогрессии заболевания.

Заключение. Селективный ингибитор тирозинкиназы Брутона акалабрутиниб продемонстрировал высокую эффективность у коморбидных пациентов (в том числе и у пациентов с неблагоприятными молекулярно-генетическими факторами), хорошую переносимость, минимальную токсичность при наличии частичной ремиссии заболевания.

Таблица. 1. Характеристика пациентов

N	Пол	Возраст (лет)	Линия терапии	Мутационный статус IGHV	Наличие Del17p13/ мутTP53/комп. кар	ЛАП	Спленомегалия	Снижение конц. Ig
1	м	70	2 линия	мутированный	-/-/-	+	+	+
2	ж	55	1 линия	не мутированный	+/+/+	+	-	+
3	ж	50	1 линия	не мутированный	+/+/+	+	-	-
4	ж	64	1 линия	не мутированный	-/-/+	+	-	-
5	м	62	1 линия	не мутированный	-/-/-	+	-	+
6	ж	61	1 линия	не мутированный	-/-/-	-	-	-
7	м	71	1 линия	не мутированный	-/+/-	+	+	+

Таблица 2. Ответ на терапию акалабрутинибом

Ответ	Значение
Медиана продолжительности приема акалабрутиниба	18 месяцев (16–21 мес.)
Общий ответ	100%
Прогрессирование заболевания	нет

Погорелов В. М.[1], Уртаев Б. М.[2], Симанин Р. А.[2]

ТРОМБОПОЭТИЧЕСКАЯ НЕОДНОРОДНОСТЬ ПРИОБРЕТЕННЫХ КОАГУЛОПАТИЙ

[1]Кафедра производственной и клинической трансфузиологии факультета дополнительного профессионального образования Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова, [2]Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова

Введение. Создавая человека, природа не придумала ничего специально для здоровья или для болезни; в частном случае болезнь может отличаться от нормы индивидуально избыточным адаптационным ответом организма на болезнетворные факторы внутренней или внешней среды. Смертельные последствия приобретенных коагулопатий начинаются с гиперкоагуляции — по своей сути адаптационного ответа организма на повреждения эндотелия сосудов, органов и тканей.

Цель работы. Гипотеза.

Материалы и методы. Собственные данные и обзор современной литературы.

Результаты и обсуждение. Принципиально отличающиеся этиологией, патогенезом и клиническими проявлениями острая массивная кровопотеря и вирусная инфекция COVID-19, больше всего разнятся скоростью замены гиперкоагуляции гипокоагуляцией: при острой массивной кровопотере это совершается практически мгновенно и заканчивается кровоточивостью, при инфекции гиперкоагуляция пролонгируется, и хотя активные тромбоциты удаляются гепатоцитами, макрофагами селезенки и иммунными комплексами, тромбоцитопоэз постоянно стимулируется тромбопоэтином (ТПО), синтезируемым в печени, что приводит к формированию тромбов и тромбоэмболий. В этом отношении при сравнении друг с другом обе модели коагулопатии могут пролить свет на «гримасы» гиперкоагуляции и представить информацию, каким образом физиологическая реакция замыкается в порочный патологический круг. Смертельная опасность острой кровопотери, как и необходимость возмещения крови, была осознана еще в древности. Сегодня трансфузионное пособие при острой массивной кровопотере — коррекция средствами современной трансфузионной медицины: солевые и коллоидные растворы, компоненты и препараты донорской крови, включая плазму, переносчики газов крови, концентраты тромбоцитов и корректоры гемостаза. Средств этиотропной терапии COVID-19 с доказанной эффективностью нет, как нет и показаний для трансфузии компонентов и препаратов крови больным COVID-19… кроме антиковидной плазмы. Опыт прошедших эпидемий показал, что при отсутствии специфического лечения эффективным подходом могут быть трансфузии плазмы крови реконвалесцентов. Пассивная иммунизация введением антител к инфекционному агенту с помощью такой плазмы нашла применения и у больных COVID-19. Дезагрегантная коррекция COVID-19 — спорный вопрос, даже притом что высокий уровень продукции юных тромбоцитов (aIPF) ассоциируется с тяжестью инфекции и в перспективе может помочь в индивидуализации антитромботического режима при COVID-19.

Заключение. Сравнение двух полярных коагулопатий показывает, что и эритроциты, и тромбоциты, в обычных условиях взаимодействующие и дополняющие друг друга, защищают организм повышением свертывания крови. Но в одном случае эта, по своей сути адаптационная, реакция организма на повреждения тканей и органов, при ее смертельной патологической избыточности приводит к кровоточивости, а в другом — к тромбозам и тромбоэмболии.

Полянская Т. Ю., Зоренко В. Ю., Карпов Е. Е., Февралева И. С., Садыкова Н. В., Сампиев М. С., Мишин Г. В., Голобоков А. В., Петровский Д. Ю., Королева А. А., Ковригина А. М., Клясова Г. А., Костина И. Э.

ОСЛОЖНЕНИЯ И ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ ФАКТОРЫ ИХ РАЗВИТИЯ У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ КРУПНЫХ СУСТАВОВ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Эндопротезирование крупных суставов в настоящее время является единственным эффективным методом лечения терминальной стадии гемофилической артропатии. Частота осложнений после эндопротезирования у больных гемофилией (БГ) выше, чем в общей популяции. Нами проведено исследование, направленное на выявление факторов, предрасполагающих к развитию этих осложнений у БГ.

Цель работы. Показать осложнения и их предрасполагающие факторы развития при эндопротезировании суставов у больных гемофилией с терминальной стадией артропатии.

Материалы и методы. В исследование вошло 223 пациента: 181 с гемофилией А, 28 с гемофилией В и 14 с ингибиторной формой. Средний возраст составил 40 лет. 178 (79,8%) были с хроническим вирусным гепатитом С. 30 пациентов были с перипротезной инфекцией, 10 с асептической нестабильностью компонентов эндопротеза, 13 с переломами. Проводилось стандартное лабораторно-инструментальное обследование, дополнительно исследвали полиморфизм рецептора витамина D (TaqI, ApaI и FokI) и α-цепи коллагена 1-го типа (ColAl). 178 пациентам выполнено гистологическое исследование субхондральной костной ткани. Всем пациентам с гнойными осложнениями проводилось микробиологическое исследование инфицированных тканей.

Результаты и обсуждение. В 71% случаев возбудителем перипротезной инфекции был *St. aureus*, 10% *St. mitis*, 9% *Str. oralis*. При гистологическом исследовании субхондральной костной ткани в 83,2% выявлена выраженная резорбция костной ткани, в 62,2% внутрикостные кровоизлияния. Гомозиготный полипорфизм ApaI и ColAl при переломах встречались 30,8 и 15,4%, у пациентов без перелома и нестабильности в 16,7 и 6,6% соответственно. При нестабильности компонентов эндопротезов гомозиготный полиморфизм встречался в 33,3%, без нестабильности в 17,10%.

Заключение. Выявлено, что у пациентов с переломами и асептической нестабильностью компонентов эндопротеза значительно чаще встречался гомозиготный полиморфизм рецептора витамина D ApaI и α-цепи коллагена 1-го типа. Гистологические исследования показали, что в 83,2% случаев имеется резорбция костной ткани. Таким образом возможно предположить наличие генетической предрасположенности к переломам и развитию асептической нестабильности компонентов, что усугубляется внутрикостными кровоизлияниями у больных гемофилией, для предотвращения которых необходим индивидуализированный подход в гемостатической терапии. Данные микробиологических исследований свидетельствуют о том, что в основном возбудителями перипротезной инфекции являются представители кожной флоры, диссеминация которой происходит при постоянном, пожизненном внутривенном введении факторов свертывания у больных гемофилией.

Пономарев И. А., Ширинли Ш. Н., Пушин Д. М., Ивлев Д. А., Узлова С. Г., Гурия Г. Т.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ СМЕНЫ АГРЕГАТНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ С УЧЕТОМ АНАТОМИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ СТРУКТУРЫ СОСУДОВ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Нарушения свертывания крови лежат в основе наиболее частых причин смерти в развитых странах. Ими вызываются такие серьезные патологии, как ишемический инсульт, острый инфаркт, эмболизация легочной артерии. Современные методы медицинской визуализации (МРТ, КТ и ангиография) дают детальную информацию о геометрическом строении потенциально тромбогенных сосудов. Однако сама оценка тромбогенной опасности применительно к каждому конкретному сосуду остается не до конца решенной проблемой [Pushin et al., PloS One 2020, Pushin et al., Radiophysics and Quantum Electronics 2021].

Цель работы. Развитие *in vitro* методики исследования тромбогенности, учитывающей персонализированные особенности строения сосудов.

Материалы и методы. Разработана технология, с помощью которой созданы силиконовые отливки, с высокой точностью воспроизводящие геометрические особенности реальных сосудов. В работе использовались обезличенные данные МРТ-диагностики, предоставленные отделением магнитно-резонансной томографии и ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ гематологии». В качестве объекта исследования использовалась артериовенозная фистула, вариант постоянного сосудистого доступа для гемодиализа. Ее отличают интенсивные потоки и высокая степень тромбогенной опасности. Наряду с этим использовались оригинальные модельные 3D-геометрии для исследования тромбообразования в микроканалах и разветвленных сосудистых сетях. Посредством 3D-печати создавались мастер-модели, воспроизводящие реальную геометрию сосудов с точностью до микрометров. Затем на базе мастер-моделей из биологически нейтрального силикона изготавливались герметичные отливки, внутренняя поверхность которых повторяла геометрию сосудов. Изготовленные отливки модульным образом включались в экспериментальный контур, в котором реализовывались представляющие интерес режимы течения крови. Процессы смены агрегатного состояния крови детектировались как оптически, посредством цифровой видеосъемки, так и акустически, с помощью ультразвуковых допплеровских методов. Дополнительно состояние тромбоцитов в ряде случаев анализировалось с помощью методов стандартной агрегометрии.

Результаты и обсуждение. Разработанная технология позволяет изготовить герметичные силиконовые отливки, внутренняя поверхность которых воспроизводит заданную геометрию с точностью до микрометров. Контакт крови с материалом отливки сам по себе не вызывает активацию свертывания. При перфузии отливки плазмой крови или цельной кровью удается зафиксировать появление как фибриновых микросгустков, так и тромбоцитарных агрегатов в потоке. Агрегометрия показала, что степень тромбогенности отливки существенно меняется в зависимости от характера течения в ней.

Заключение. Развитая методика может использоваться для предварительных оценок тромбогенности сосудистых конфигураций, используемых для оперативных вмешательств (стенты, фистулы и т.д.). Методика может быть использована при *in vitro* испытании новых фармакологических препаратов (как антикоагулянтов, так и фибринолитиков), представляющих интерес для персонализированной коррекции гемостаза у пациентов с нетривиальной гемодинамикой. Работа поддержана грантом РНФ № 19-11-00260.

Попова М. О., Цыганков И. В., Рогачева Ю. А., Чекалов А. М., Лепик К. В., Стельмах Л. В., Михайлова Н. Б., Байков В. В., Кулагин А. Д.

ВЫСОКОДОЗНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ С АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМАМИ НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. У пациентов с ВИЧ-инфекцией благодаря широкому применению антиретровирусной терапии (АРВТ) противоопухолевая терапия (ПХТ) может быть проведена в полном объеме. Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) является стандартом терапии рецидива/резистентности большинства лимфом, однако опыт применения ауто-ТГСК у пациентов с ВИЧ-инфекцией ограничен.

Цель работы. Оценка безопасности и эффективности ауто-ТГСК для пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ в проспективном исследовании случай-контроль.

Материалы и методы. В период с января 2016 года по январь 2020 года 12 пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ-инфекции, которым выполнена ауто-ТГСК, были включены в проспективное исследование методом случай-контроль (группа исследования, n=12). В контрольную группу вошли 48 пациентов, не инфицированных ВИЧ (n=48, 1:4). Медиана возраста составила 34 (19–66) года. Основными заболеваниями в группе исследования были ЛХ — 7 (58,3%) и НХЛ — 5 (41,7%), полная ремиссия на момент ауто-ТГСК — 66,7%. Режим кондиционирования был BEAM с заменой BCNU на бендамустин 160 мг/м^2/день в Д-7, Д-6. Вирусная нагрузка ВИЧ подавлена 100%; медиана CD4$^+$ клеток составляла 471,5 (210–715) клеток/мкл; все пациенты получали АРВТ. Медиана наблюдения составила 22 (6–49) месяца. Основными конечными точками были общая выживаемость (ОВ), выживаемость без прогрессирования (ВБП) и время до рецидива/прогрессирования (ВДР) в течение 2 лет после ауто-ТГСК. Вторичными конечными точками были время до восстановления кроветворения, токсичность и летальность, связанная с трансплантацией (ЛСТ). Для анализа токсичности использовались критерии нежелательных явлений CTCAE 5.0.

Результаты и обсуждение. Двухлетняя ОВ (n=60) составила 90%: 91,7% — в группе исследования, 89,9% — в контрольной группе (p=0,763). ВБП в группе исследования составила 75% и не отличалась от контрольной группы 70,8% (p=0,777). ВДР в течение двух лет в основной группе составило 14,6%, в контрольной — 16,7% (p=0,643). Полная ремиссия на момент проведения ауто-ТГСК улучшила ВБП (p=0,03) и ВДР (p=0,044) в общей группе. Медиана времени до восстановления лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов составила Д+14,5 (10–25), Д+17 (12–30), Д+15,5 (11–31) соответственно в группе исследования и Д+14 (10–22), Д+15 (10–23), Д+15 (8–31) соответственно в контрольной группе. Восстановление нейтрофилов в исследуемой группе произошло статистически значимо позже, чем в группе сравнения (p=0,04). В соответствии с критериями CTCAE разницы в уровне токсичности не было. ЛСТ в течение двух лет в группе исследования составила 8,3%, в контрольной — 6,2% (p=0,8).

Заключение. Основные результаты ауто-ТГСК в исследуемой группе не отличались от контрольной группы. Отмечается замедленное восстановление нейтрофилов у пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ-инфекции в сравнении с контрольной группой. Полученные данные являются дополнительным подтверждением того, что ауто-ТГСК является безопасным и эффективным подходом для терапии пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ-инфекции.

Попова Н. Н., Дроков М. Ю., Давыдова Ю. О., Капранов Н. М., Омарова Ф. А., Масликова У. В., Никифорова Н. М., Кольгаева Э. И., Миронова Д. А., Сайдуллаева И. С., Карасева Л. А., Васильева В. А., Гальцева И. В., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н.

РОЛЬ СУБПОПУЛЯЦИЙ Т-КЛЕТОК ПАМЯТИ В РАЗВИТИИ РЕЦИДИВА ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Феномен иммунологической памяти лежит в основе адаптивного иммунитета, что позволяет быстро реализовать иммунный ответ против конкретного антигена. Известно, что при опухолевых заболеваниях, в условиях постоянной антигенной стимуляции, происходит сдвиг с Т-клеток памяти на Т-эффекторы, результатом которого является истощение всего пула клеток памяти, главным образом клеток центральной памяти (Tcm).

Цель работы. Проанализировать влияние восстановления популяций Т-клеток памяти у пациентов с острыми лейкозами на ранних сроках после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток на развитие рецидива заболевания.

Материалы и методы. В исследование включено 65 пациентов с острыми лейкозами после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. У всех пациентов к +30 дню было констатировано приживление трансплантата, подтверждено 100%-ное донорское кроветворение. Анализ субпопуляций Т-клеток памяти проводили на +30 день методом многоцветной проточной цитометрии (BD FACS Canto II, Becton Dickinson, USA). Произведена оценка абсолютного количества клеток каждой из субпопуляций CD4$^+$ и CD8$^+$ Т-клеток в периферической крови пациентов: Т-наивные и стволовые клетки памяти (Tnv+Tscm) — CD45R0$^-$CCR7$^+$CD28$^+$; Т-клетки центральной памяти (Tcm) — CD45R0$^+$CCR7$^+$CD28$^+$; Т-клетки транзиторной памяти (Ttm) — CD45R0$^+$CCR7$^-$CD28$^+$; Т-клетки эффекторной памяти (Tem) — CD45R0$^+$CCR7$^-$CD28$^-$; Т-терминальные эффекторы (Tte) — CD45R0$^-$CCR7$^-$CD28$^-$. Для того чтобы проанализировать влияние каждой субпопуляции на развитие рецидива заболевания, все пациенты были разделены на две группы — это больные, у которых развился рецидив после +30 дня (n=14), и больные в ремиссии (n=51).

Результаты и обсуждение. Не было получено статистически значимых различий в абсолютном количестве субпопуляций CD4$^+$ и CD8$^+$ Т-клеток памяти на +30 день в исследуемых группах (таблица).

Заключение. В совокупности с ранее представленными данными о реконституции субпопуляций Т-клеток памяти на ранних

Таблица. Развитие рецидива острого лейкоза у пациентов после алло-ТГСК в зависимости от количественного состава пула Т-клеток памяти периферической крови на +30 день

Субпопуляция	Абсолютное количество клеток на +30 день после алло-ТГСК, медиана (процентиль 25 — процентиль 75)		Значение p
	Есть рецидив	Нет рецидива	
CD4$^+$ Т-клетки периферической крови, кл/мкл			
CD4$^+$	57,62 (16,70-149,22)	40,26 (14,29-87,84)	0,549
Tnv+scm	8,92 (0,58-16,10)	2,49 (0,32-21,22)	0,442
Tcm	8,22 (5,03-30,52)	6,67 (3,99-20,78)	0,807
Ttm	26,06 (10,42-30,81)	25,03 (7,29-46,65)	1,000
Tem	0,40 (0,08-2,31)	0,56 (0,13-1,35)	0,813
Tte	0,38 (0,20-0,55)	0,37 (0,06-1,12)	0,864
CD8$^+$ Т-клетки периферической крови, кл/мкл			
CD8$^+$	23,13 (4,99-36,85)	29,02 (10,58-80,25)	0,332
Tnv+scm	0,55 (0,24-3,34)	1,13 (0,16-5,38)	0,661
Tcm	0,17 (0,10-0,77)	0,33 (0,19-1,25)	0,108
Ttm	5,64 (1,85-12,18)	9,59 (3,17-23,43)	0,323
Tem	4,55 (0,54-10,27)	5,43 (1,20-20,97)	0,273
Tte	3,08 (0,71-13,34)	4,32 (0,90-19,89)	0,558

сроках после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, результаты этого исследования показали, что развитие рецидива острого лейкоза достоверно не зависит от количественного состава пула Т-клеток памяти на +30 день.

Поспелова Т. И.[1,2], Березина О. В.[1,2], Нечунаева И. Н.[2], Колесникова М. А.[2], Мишенин А. В.[2], Бурундукова М. В.[2], Мельникова Т. В.[2], Агакишиев М. М.[2], Мельниченко Е. В.[2], Обгольц Ю. Н.[2], Борковская А. А.[2], Агеева Т. А.[1], Михно И. П.[1]

ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ г. НОВОСИБИРСКА

[1]ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, [2]ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2»

Введение. Подходы к ведению пациентов с фолликулярной лимфомой (ФЛ) определяются российскими клиническими рекомендациями, которые основаны на результатах международных многоцентровых рандомизированных клинических исследований. Но реальная клиническая практика зависит от диагностических возможностей региона, доступности терапии и приверженности пациентов к лечению, что определяет необходимость клинико-демографической оценки ФЛ, а также анализа результатов терапии данного заболевания в конкретном регионе России.

Цель работы. Проанализировать структуру больных, результаты терапии пациентов с фолликулярной лимфомой в Городском гематологическом центре г. Новосибирска (ГГЦ) за 2016–2020 годы.

Материалы и методы. Работа выполнена в ГГЦ г. Новосибирска ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», где наблюдаются и получают лечение пациенты с системными заболеваниями крови, имеющие городскую прописку. Проведен ретроспективный анализ данных медицинской информационной системы «Барс» пациентов с фолликулярной лимфомой (группа кодов МКБ С82), получивших амбулаторную и стационарную помощь в ГГЦ за период с 2016 по 2020 г.

Результаты и обсуждение. ФЛ составляет до 20% от всех злокачественных лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) согласно статистике стран Европы и США, а, по данным российского регистра ЛПЗ, доля ФЛ среди неходжкинских злокачественных лимфом (НХЗЛ) — 11% (Бабичева Л.Г., Поддубная И.В., 2020). В нозологической структуре НХЗЛ г. Новосибирска ФЛ составляет 3,7%, что ставит проблему сложной диагностики данного варианта лимфом. В 2016–2020 гг. в ГГЦ наблюдалось 69 человек с ФЛ. Ежегодно в г. Новосибирске выявляется 4–7 пациентов с ФЛ. Медиана возраста на момент постановки диагноза — 55 лет (от 23 до 82 лет), что характеризует когорту пациентов с ФЛ г. Новосибирска как более молодую по сравнению с данными литературы. Доля ФЛ grade 1 составила 64%, grade 2 — 34%, а grade 3 лишь 2%, что характерно для российской популяции больных, но значительно ниже, чем по данным зарубежной литературы. Диагностика ФЛ в г. Новосибирске практически полностью обеспечивается диагностическими службами медицинских учреждений города. Наиболее частыми протоколами терапии ФЛ являются антрациклинсодержащие схемы с ритуксимабом (R-CHOP/miniCHOP/CHOEP) — 57,1% случаев. Выбор данной терапии характерен для России и обусловлен доступностью препаратов. Терапию I линии получили 59 пациентов, оптимальный ответ достигнут у 54 (91,5%) человек (полный — 57,6%, частичный — 33,9%), неоптимальный — у 5 (5,1%) больных. Первый рецидив зафиксирован у 12 (20,3%) пациентов (ранний — 7 человек, поздний — 5 больных). Применение иммунохимиотерапии с обинутузумабом ограничено в регионе, ее получили два пациента с ранним рецидивом ФЛ с достижением полного ответа.

Заключение. Структура больных ФЛ, подходы к терапии в г. Новосибирске сопоставимы с данными по России и отражают общие диагностические и терапевтические трудности в регионах. Подобный анализ необходим для ведения актуального регистра больных и эффективного планирования терапии в рамках программы 14ВЗН и регионального бюджета.

Потапенко В. Г., Климович А. В., Щекина Л. А., Улейская Г. И., Медведева Н. В.

РЕПОПУЛЯЦИЯ В-ЛИМФОЦИТОВ ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ТЕРАПИИ РИТУКСИМАБОМ

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»

Введение. Использование ритуксимаба приводит к глубокой деплеции В-лимфоцитов, что влияет на качество иммунного ответа, в том числе вакцинального. Количество более 20 кл/мкл обеспечивает адекватное формирование иммунной реакции.

Цель работы. Изучить время восстановления количества В-лимфоцитов после лечения ритуксимабом.

Материалы и методы. Проведен анализ количества В-лимфоцитов у больных с различными лимфопролиферативными заболеваниями после завершения ритуксимаб-содержащей терапии. Всего в исследование включено 23 пациента, 12 женщин и 11 мужчин, медиана возраста 63 (23–85) года. Ритуксимаб применялся в дозе 375 мг/м^2, медиана — 6 (1–22) введений. Все пациенты во время участия в исследовании находились в ремиссии заболевания. Время наблюдения разделено на два периода: 1–12 и 12–24 месяца после завершения лечения. Определение количества В-лимфоцитов проводили на проточном цитофлюориметре BDFACS Canto II с использованием моноклональных антител к CD19 (Becton Dickinson, США), меченных флюорохромом (алофикоцианин-1 сай7). Всего выполнено 28 исследований, у 5 пациентов измерение проводилось дважды.

Результаты и обсуждение. В течение первого года (медиана 6 (1–10) мес.) после завершения лечения в 9 (75%) из 12 измерений отмечено значимое снижение абсолютного количества В-клеток менее 20 кл/мкл: медиана 0 (0–12) кл/мкл. С 12-го по 24-й месяц после завершения лечения (медиана 15 (13–24) мес.) только у одного (7.2%) пациента выявлено снижение В-лимфоцитов до 17 кл/мкл, а у остальных (n=13, 92,8%) зафиксировано повышение абсолютного количества CD19$^+$ клеток выше 20 кл/мкл: медиана 80 (20–470) кл/мкл.

Заключение. По результатам анализа малой группы у большинства больных отмечено восстановление количества В-лимфоцитов через год после завершения лечения. Необходимо продолжение наблюдения для определения режима вакцинопрофилактики после окончания химиоиммунотерапии.

Потапенко В. Г.[1], Баумерт Е. В.[2], Ващенков Р. В.[1], Дорофеева Н. В.[1], Забутова Ю. В.[1], Карягина Е. В.[1], Крылова Л. И.[2], Климович А. В.[1], Небелицкая О. В.[1], Новицкий А. В.[2], Рябчикова В. В.[1], Серков А. В.[1], Скороход И. А.[1], Скорюкова К. А.[1], Чагинская Д. А.[1], Котова Н. А.[1], Козыро В. В.[1], Самородова И. А.[1], Медведева Н. В.[1]

ПРИМЕНЕНИЕ КАРФИЛЗОМИБА В ПОВСЕДНЕВНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ, РЕФРАКТЕРНЫХ К ТЕРАПИИ ЛЕНАЛИДОМИДОМ И БОРТЕЗОМИБОМ

[1]ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», [2]ГБУЗ «Городская больница № 15»

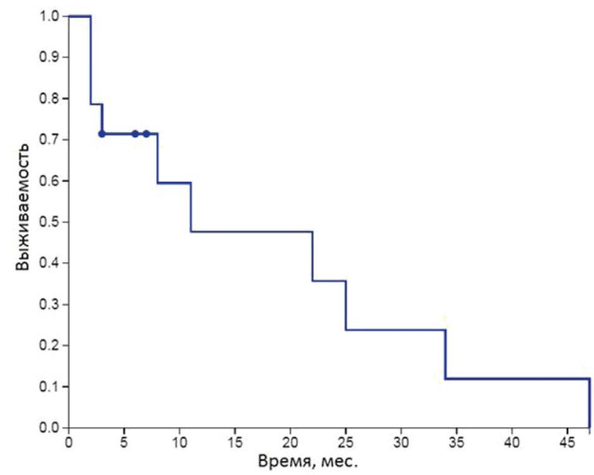
Введение. Лечебные возможности для больных с множественной миеломой (ММ), устойчивой к леналидомиду и бортезомибу, ограничены. Карфилзомиб — ингибитор протеасом второго поколения, зарегистрированный для применения при резистентных формах ММ.

Цель работы. Оценить эффективность и переносимость карфилзомиба в повседневной клинической практике у пациентов с ММ после нескольких линий терапии.

Материалы и методы. Проведен анализ лечения 27 пациентов с ММ. Медиана возраста — 62 (45–78) года, 15 мужчин и 12 женщин. У 20 (77%) — III стадия заболевания, у 5 (19%) — стадия II, у 1 (4%) — стадия I по Durie и Salmon, нет данных по 1 пациенту. Нефропатия в дебюте была у 19 (76%) пациентов, о двух пациентах нет данных. Плазмоцитомы в дебюте были у 13 (52%) из 25 пациентов, нет данных о двух пациентах. Предшествующая терапия включала: леналидомид (n=27, 100%); бортезомиб (n=27, 100%); циклофосфан (n=25, 92,5%); мелфалан (n=8, 27%); элотузумаб (n=1, 3,7%); талидомид (n=2, 7,6%); даратумумаб (n=6,23%); а также режимы с препаратами платины, доксорубицина, этопозида (n=10, 37%). Медиана количества цитостатических препаратов до карфилзомиба — 5 (3–10), в том числе таргетных 3 (2–6). У 11 больных (41%) в первой ремиссии проведена высокодозная химиотерапия с поддержкой собственными стволовыми клетками. Карфилзомиб применялся в сочетании с низкими дозами дексаметазона (режим «КарДекс», n=10) и с добавлением леналидомида (режим «КарЛенДекс, n=17). Медиана времени от начала первой линии терапии до назначения карфилзомиба — 35,5 (8–113) месяца.

Результаты и обсуждение. Медиана кол-ва курсов с карфилзомибом — 2 (1–8). Нежелательные явления (НЯ) отмечены у 10 (37%) больных, у части — повторные (15 эпизодов). Наиболее частыми НЯ были инфекционные (n=6, 40%), артериальная гипертензия (n=2, 13,3%), нарушение работы почек (n=2, 13,3%), полинейропатия (n=2, 13,3%); панцитопения (n=1, 7%), кожные проявления (n=1, 7%) и тромбоэмболия легочной артерии (n=1, 7%). Отмены препарата в связи с НЯ не было. При медиане наблюдения 13 месяцев (1–48) медиана общей выживаемости не достигнута. Эффект зарегистрирован у 15 (55,5%) пациентов: полный ответ (n=4, 26,5%), частичный ответ (n=4, 26,5%), стабилизация (n=4, 26,5%); у 3 (20,5%) пациентов обследование проведено неполностью и на основании положительной лабораторной и клинической динамики диагностировано клиническое улучшение. У остальных пациентов (n=13, 44,5%) констатировано прогрессирование. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 9,5 (2–47) месяца (см. график). Статистически значимых различий в частоте ответа и выживаемости без прогрессирования после «КарДекс» или «КарЛенДекс» не выявлено.

Заключение. Описанные наблюдения применения карфилзомиб-содержащих схем в повседневной клинической практике подтвердили данные клинических исследований об их эффективности у большинства пациентов, в том числе с множественной устойчивостью к таргетным препаратам. Сочетание схемы КарДекс с леналидомидом не привело к повышению эффективности лечения больных с двойной рефрактерностью.



Потапенко В. Г.[1], Климович А. В.[1], Евсеев Д. А.[2], Зинченко А. В.[3], Медведева Н. В.[1]

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ГИСТИОЦИТОЗЫ У ВЗРОСЛЫХ

[1]ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», [2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева», [3]ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова»

Введение. Злокачественные гистиоцитозы — редкие заболевания с различным течением.

Цель работы. Анализ группы из 52 взрослых пациентов со злокачественными гистиоцитозами.

Материалы и методы. Для ретроспективного анализа использована медицинская документация пациентов, обратившихся к гематологу (n=23), а также приславших свои документы для консультации (n=29). Диагноз у всех больных установлен на основании критериев ВОЗ.

Результаты и обсуждение. Всего в анализ включено 52 пациента: 26 мужчин и 26 женщин. Медиана возраста при верификации диагноза 37 (5–69) лет. Большая часть (n=41, 79,9%) была с гистиоцитозами из клеток Лангерганса (ГКЛ), у 11 (21,1%) пациентов установлен нелангергансовоклеточный гистиоцитоз (НеЛГ). Группа НеЛГ включала: болезнь Розаи – Дорфмана – Дестомбс (n=4), болезнь Эрдхейма – Честера (n=2), недетерминированный (n=2), неуточненный (n=1), ALK-позитивный гистиоцитоз (n=1) и мультицентрический ретикулогистиоцитоз (n=1). Группа ГКЛ включала пациентов с изолированным поражением легких (n=12, 29,2%) и с поражением других локализаций (n=29, 70,8%). У 7 (24,1%) из 29 пациентов с внелегочным процессом была одноочаговая форма, у 22 (75,9%) отмечался диссеминированный процесс. При НеЛГ у 1 (9%) — выявлен единственный мягкотканный очаг, у 10 (91%) пациентов зафиксировано многоочаговое поражение. Частота поражения различных органов и тканей при различных гистиоцитозах приведены в таблице.

Таблица. Частота поражения различных органов и тканей при гистиоцитозах

Локализация очага	n, %
Кости	27, 69,2
Кожа	14, 35,8
Легкие	12, 30,7
Центральная нервная система (ЦНС)	7, 17,9
Лимфатические узлы	6, 15,3
Печень	4, 10,2
Мягкие ткани	3, 7,6
Костный мозг	2, 5,1
Селезенка	2, 5,1
Кишечник, почки, суставы, серозные оболочки	4, 10,2

Поражение костей проявлялось остеолитическим процессом с оссалгией (n=7) и дислокацией зубов (n=1), медиана от появления симптомов до верификации диагноза составила 3,5 (2–25) мес. Легочные проявления включали спонтанный пневмоторакс (n=6), кашель (n=4), бессимптомные изменения при КТ (n=3), одышку (n=2) и торакоалгию (n=1); медиана от дебюта до диагноза — 22,5 (2–216) мес. При начале заболевания с кожных высыпаний (n=14), медиана до подтверждения диагноза — 24 (0,5–60) мес. Вовлечение ЦНС в виде поражения гипофиза и развития несахарного диабета было у 4 пациентов, что предшествовало диагнозу на 61 (24–138) мес.

Заключение. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса относится к наиболее частым злокачественным гистиоцитозам у взрослых. При односистемном поражении преобладают легочные формы. Самые частые внелегочные проявления — поражение костной ткани и кожи. Самый долгий период от появления симптомов до верификации диагноза наблюдается при поражении ЦНС, а наиболее короткий — при вовлечении костей.

Почтарь Е. В.[1], Наумова Е. В.[1], Дмитриева Е. А.[2], Дегтярева Н. В.[3], Луговская С. А.[1]

ОЦЕНКА КЛЕТОЧНОГО И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ

[1]ФГБОУ ДПО РМАНПО, [2]МГГЦ ГКБ им. С.П. Боткина, [3]КДЛ ГКБ им. С.П. Боткина

Введение. Определение субпопуляционного состава Т- и НК-клеток имеет важное значение в оценке клеточного и неспецифического звена иммунитета при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ).

Цель работы. Мониторинг субпопуляционного состава Т-лимфоцитов (Т-лц) и натуральных киллеров (НК) у пациентов с ХЛЛ в динамике терапии.

Материалы и методы. Оценка субпопуляций Т-лц и НК-клеток проводилась у 226 пациентов, из них у 50, не получавших терапию (I группа), 116 — на терапии ибрутинибом (n=59, получавших ибрутиниб от 8–24 недель (IIa группа) и 57 (IIb) — от 25 до 58 недель), 30 (III группа), получавших различные флюдарабин-содержащие схемы. Контрольную группу составили 30 доноров. Иммунофенотипирование выполнялось с использованием 8-цветной панели моноклональных антител, позволяющих определять 16 субпопуляций Т-лимфоцитов и НК-клеток на проточном цитометре FACSCanto II (BD).

Результаты и обсуждение. Результаты исследования представлены в таблице. Оценка субпопуляционного состава лц периферической крови показала, что у пациентов I и III группы отмечалось значительное увеличение по сравнению с донорами абсолютного числа Т-лц ($p<0,0001$) и НК-клеток ($p<0,0001$), а также субпопуляций НК-клеток ($p<0,0001$ и $p=0,0004$). У пациентов IIa–IIb гр. по мере продолжительности приема ибрутиниба происходило снижение абс. числа Т-лц ($p=0,01$, $p<0,0001$), НК-клеток ($p<0,0001$), цитолитических и цитокин-продуцирующих НК-клеток ($p=0,0002$, $p<0,0001$), а также увеличение абс. числа Т-НК-клеток по сравнению с I гр. (рис. 1). Повышение абс. числа Т-лц в I и III гр. происходило за счет цитотоксических Т-лц ($p<0,0001$) и Т-хелперов ($p<0,0001$ и $p=0,0079$). преимущественно за счет Т-хелперов памяти ($p<0,0001$). У пациентов IIa–IIb гр. по сравнению с I и III гр. наблюдалось снижение абс. числа Т-хелперов ($p<0,0001$), отличия становились выраженными по мере длительности терапии ибрутинибом и постепенно приближались к норме, а значения наивных Т-хелперов снижались ниже нормы ($p=0,0007$, $p<0,0001$). Количество цитотоксических Т-лц во IIa–IIb гр. недостоверно снижались по сравнению с I гр., оставаясь выше показателей доноров, приводя к инверсии ИРИ ($p<0,0001$ для обеих подгрупп) (рис. 2). Количество Т-регуляторных клеток достоверно повышено в I и III гр. по сравнению с донорами (0,0109, $p=0,0002$), в то время как во IIa–IIb гр. отмечалось достоверное их снижение по отношению ко всем группам и донорам ($p<0,0001$), более выраженное при длительном приеме ибрутиниба. В I и III гр. выявлено достоверное повышение абсолютного числа активированных Т-лц ($CD3^+CD25^+$, $CD3^+HLA\text{-}DR^+$, $p<0,0001$), в то время как во IIa–IIb гр. отмечалось их достоверное снижение по сравнению с I и III гр., оставаясь выше значений у доноров (рис. 3).

Заключение. Таким образом, при ХЛЛ имеют место существенные изменения количественного состава НК-клеток, Т-лимфоцитов и их субпопуляций в дебюте заболевания и на фоне проводимой терапии.

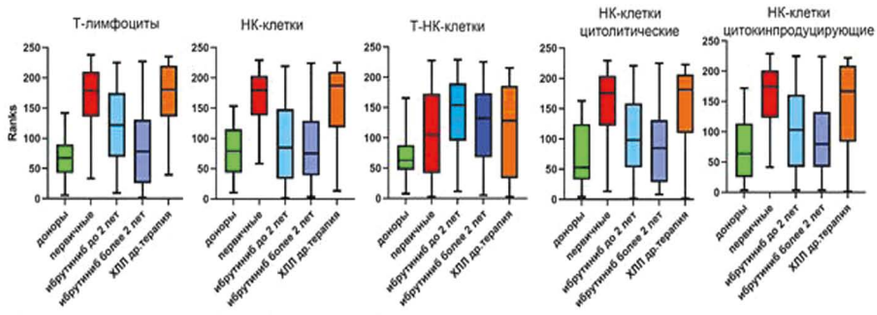


Рис.1. Соотношение Т-лимфоцитов, Т-НК-клеток, НК-клеток и их субпопуляций в исследуемых группах. Данные представлены в виде медианы и размаха от 24-го до 75-го процентиля.

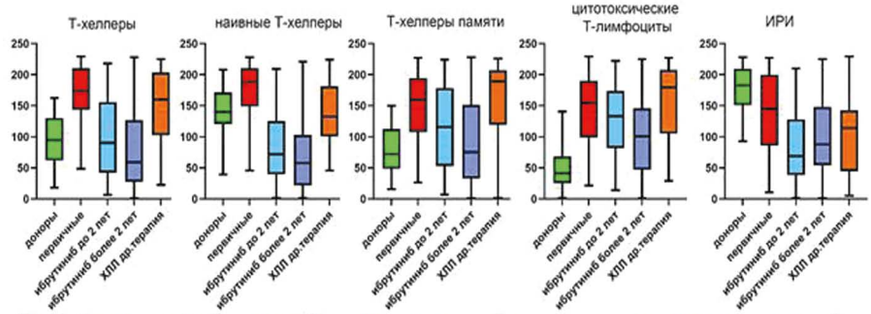


Рис.2. Соотношение Т-хелперов, Т-хелперов наивных, Т-хелперов памяти, цитотоксических Т-лимфоцитов и ИРИ (иммунорегуляторный индекс) в исследуемых группах. Данные представлены в виде медианы и размаха от 24-го до 75-го процентиля.

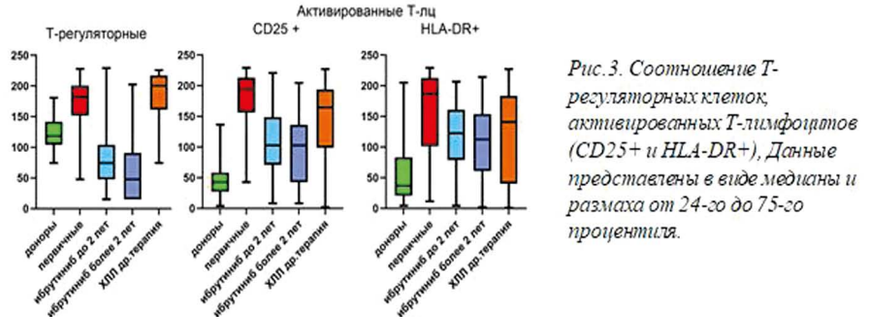


Рис.3. Соотношение Т-регуляторных клеток, активированных Т-лимфоцитов (CD25+ и HLA-DR+). Данные представлены в виде медианы и размаха от 24-го до 75-го процентиля.

Таблица. Сравнение субпопуляционного состава Т-лимфоцитов и НК-клеток в исследуемых группах пациентов ХЛЛ и доноров

Субпопуляции лимфоцитов	Абсолютное число клеток (*10⁹/л)					p
	ХЛЛ (I группа) (n=50) Me (P_{10}–P_{90})	ХЛЛ (IIa группа) (n=59) Me (P_{10}–P_{90})	ХЛЛ (IIb группа) (n=57) Me (P_{10}–P_{90})	ХЛЛ (III группа) (n=30) Me (P_{10}–P_{90})	Доноры (n=30) Me (P_{10}–P_{90})	
Т-лимфоциты ($CD3^+$)	3,27 (1,44–8,23)	1,97 (0,91–4,52)	1,5 (0,58–3,39)	3,37 (1,37–8,89)	1,39 (0,97–1,89)	I/D < 0,0001 IIa/D – 0,004 III/D < 0,0001 IIa/I – 0,01 IIb/I < 0,0001 IIa/IIb – 0,035 III/IIa – 0,014 III/IIb<0,0001
Т-НК-клетки ($CD3^+CD16,56^+$)	0,27 (0,05–1,74)	0,54 (0,11–1,62)	0,38 (0,08–1,26)	0,36 (0,002–1,21)	0,15 (0,09–0,38)	IIa/D< 0,0001 IIb/D –0,0032
НК-клетки ($CD3^-CD16,56^+$)	0,73 (0,3–2,80)	0,24 (0,07–0,59)	0,21 (0,07–0,73)	0,83 (0,25–2,26)	0,22 (0,10–0,44)	I/D < 0,0001 III/D< 0,0001 IIa/I < 0,0001 IIb/I< 0,0001 III/IIa< 0,0001 III/IIb< 0,0001
НК-клетки цитолитические ($CD3^-CD16^+CD56^-$)	0,48 (0,11–2,57)	0,17 (0,04–0,60)	0,14 (0,04–0,56)	0,54 (0,12–1,54)	0,08 (0,03–0,35)	I/D < 0,0001 III/D < 0,0001 IIa/I – 0,0002 IIb/I < 0,0001 III/IIa-0,0037 III/IIb< 0,0001
НК-клетки цитокинпродуцирующие ($CD3^-CD56^+CD16^-$)	0,44 (0,18–1,43)	0,21 (0,05–0,54)	0,15 (0,04–0,44)	0,41 (0,10–1,21)	0,12 (0,04–0,40)	I/D < 0,0001 III/D – 0,0004 IIa/I < 0,0001 IIb/I< 0,0001 IIb/III-0,0015
Т-хелперы/индукторы ($CD3^+CD4^+$)	1,54 (0,79–5,25)	0,81 (0,39–2,2)	0,62 (0,3–1,55)	1,34 (0,72–3,96)	0,82 (0,58–1,22)	I/D < 0,0001 III/D – 0,0079 IIa/I < 0,0001 IIb/I< 0,0001 III/IIa-0,0049 III/IIb< 0,0001
Т-хелперы наивные ($CD3^+CD4^+CD45RA^+$)	0,54 (0,22–2,09)	0,14 (0,04–0,44)	0,11 (0,03–0,40)	0,29 (0,14–1,22)	0,32 (0,16–0,66)	IIa/D -0,0007 IIb/D< 0,0001 IIa/I < 0,0001 IIb/I < 0,0001 III/IIa-0,0017 III/IIb< 0,0001
Т-хелперы памяти ($CD3^+CD4^+CD45R0^+$)	0,93 (0,53–2,54)	0,64 (0,28–1,75)	0,50 (0,23–1,13)	1,29 (0,2–2,45)	0,49 (0,30–0,75)	I/D < 0,0001 III/D< 0,0001 IIa/I – 0,028 IIb/I< 0,0001 III/IIb< 0,0001
Цитотоксические Т-лимфоциты ($CD3^+CD8^+$)	1,44 (0,44–3,50)	1,14 (0,48–3,00)	0,83 (0,27–2,19)	1,88 (0,52–5,39)	0,47 (0,32–0,83)	I/D < 0,0001 IIa/D< 0,0001 IIb/D-0,0094 III/D< 0,0001 IIb/I-0,0051 III/IIb-0,0005
ИРИ ($CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$)	1,27 (0,50–2,66)	0,70 (0,41–1,60)	0,81 (0,37–1,66)	1,06 (0,31–2,14)	1,67 (0,96–2,70)	IIa/D< 0,0001 IIb/D< 0,0001 III/D-0,0002 IIa/I-0,0002 IIb/I-0,0147
Т-регуляторные ($CD4^+CD25^+CD127^{dim\text{-}to\text{-}neg}$)	0,13 (0,06–0,35)	0,02 (0,0–0,10)	0,01 (0,0–0,05)	0,21 (0,06–0,69)	0,05 (0,03–0,10)	I/D- 0,0109 IIa/D-0,0073 IIb/D-0,0001 III/D-0,0027 IIa/I< 0,0001 IIb/I< 0,0001 IIa/III< 0,0001 IIb/III< 0,0001
Активированные Т-лимфоциты ($CD3^+CD25^+$)	0,40 (0,10–1,27)	0,11 (0,04–0,34)	0,11 (0,03–0,30)	0,28 (0,005–0,88)	0,05 (0,02–0,09)	I/D < 0,0001 IIa/D – 0,0001 IIb/D – 0,0033 III/D< 0,0001 IIa/I< 0,0001 IIb/I< 0,0001 III/IIb-0,0131
Активированные Т-лимфоциты ($CD3^+HLA^-DR^+$)	0,44 (0,08–1,09)	0,21 (0,09–0,48)	0,19 (0,06–0,39)	0,25 (0,04–0,89)	0,07 (0,04–0,16)	I/D < 0,0001 IIa/D < 0,0001 IIb/D – 0,0005 III/D – 0,0005 IIa/I-0,0234 IIb/I-0,0021

Примечание. Данные представлены в виде: Me — медиана, P_{10} — 10% процентиль, P_{90} — 90% процентиль, n — объем выборки ; p — уровень значимости отличий; «I/D»,«IIa/D»,«IIb/D», «III/D» — между показателями доноров и пациентов I-й группы, IIa-й группы, IIb-й группы и III-й группы соответственно, «I/IIa» — между показателями пациентов I-й и IIa-й групп, «I/IIb» — между показателями пациентов I-й и IIb-й групп, «I/III» — между показателями пациентов I-й и III-й группами и т.д.

Прасолов Н. В., Соколова М. А., Васильев С. А.

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПЕРЕНЕСШИХ ТРОМБОЗ АБДОМИНАЛЬНЫХ ВЕН

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Течение Ph-негативных хронических миелопролиферативных заболеваний (ХМПЗ) сопровождается сосудистыми осложнениями, из которых 10–12% составляют венозные абдоминальные тромбозы. Длительная антикоагулянтная терапия направлена в первую очередь на профилактику рецидива тромбозов, частота которых составляет от 15 до 20%.

Цель работы. Подбор оптимального антикоагулянта для терапии и вторичной профилактики тромбоза абдоминальных вен у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями.

Материалы и методы. В исследование включено 53 (41 ж/12 м) пациента с ХМПЗ в возрасте от 23 до 67 лет (44,3±12,2). Исходно варфарин получали 3 пациента, прадаксу (дабигатран этексилат) — 5 пациентов, ксарелто (ривароксабан) — 18 пациентов, эликвис (апиксабан) — 17 пациентов, низкомолекулярные гепарины (НМГ) — 10 пациентов. Всем больным выполнялся контроль эффективности терапии с помощью лабораторных тестов: АЧТВ, ТВ, ПВ, МНО, анти-Ха-активности, тромбоэластографии (ТЭГ). Оценивалось состояние гемостаза: выявление дефицитов факторов свертывания, естественных антикоагулянтов, количества тромбоцитов, наличие маркеров тромбофилии. Основными контрольными показателями были: отсутствие осложнений (кровотечений, тромбозов) и достижение должного гипокоагуляционного состояния для каждого пациента, подтвержденного лабораторными и интегральным методами.

Результаты и обсуждение. Избыточный эффект НМГ был зафиксирован у 3 пациентов за счет назначения лечебной дозы клексана 0,6+0,6 мл у пациентов с дефицитом факторов протромбинового комплекса. Выполнена коррекция дозы для обеспечения оптимальной гипокоагуляции. У 5 пациентов, получавших ксарелто, выявлена сниженная (анти-Ха-активность: 0,1–0,3), а у одного избыточная (анти-Ха-активность: 1,74) антикоагулянтная активность, что может быть обусловлено особенностями метаболизма препарата у пациентов с сопутствующей печеночной патологией. Полученные данные сопоставимы с результатами графиков формирования сгустка (ТЭГ). У двух пациентов, получавших прадаксу, на фоне терапии выявлено образование язвенных дефектов в желудке, что послужило причиной смены препарата на эликвис, как и у 6 пациентов, получавших исходно ксарелто. После коррекции терапии в группе исследования за время наблюдения (более 12 месяцев) не зафиксированы геморрагические и тромбоэмболические осложнения, 25 (47%) пациентов в качестве антикоагулянта принимают эликвис.

Заключение. Оптимальным антикоагулянтом у пациентов с ХМПЗ, перенесших тромбоз абдоминальных вен, по нашим данным, является эликвис. По-видимому, метаболизм препарата в меньшей степени зависит от функции печени. Количество исследований по применению пероральных антикоагулянтов у этой категории больных ограниченно, что требует дальнейших наблюдений.

Прасолов Н. В., Доброва Н. В., Щербакова О. В., Водолазская Т. В.

ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД У ПАЦИЕНТОВ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ. ОПЫТ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Пациенты, находящиеся на длительной терапии варфарином, входят в группу риска по тромбоэмболическми осложнениям в период отмены антикоагулянта для выполнения оперативного вмешательства. Необходимо сохранить коагуляционное равновесие для предотвращения геморрагических осложнений во время выполнения оперативного вмешательства, с одной стороны, и тромботических, с другой стороны, особенно у пациентов с механическими клапанами сердца. Варфарин у таких пациентов заменяют на низкомолекулярные гепарины (НМГ) в периоперационном периоде.

Цель работы. Оптимизировать антикоагулянтную терапию гепаринами в периоперационном периоде у пациентов, получавших варфарин.

Материалы и методы. В центре гематологии за последние годы было прооперировано 14 пациентов, находящихся на длительной терапии варфарином, восемь из них — это пациенты с механическими клапанами сердца. Выполнялись абдоминальные вмешательства у 6 пациентов, ортопедические у 8. Исходный уровень МНО составил от 8,0 до 2,8. Варфарин отменялся за несколько дней до выполнения операции, в зависимости от исходного уровня МНО. При достижении МНО, равному 1,5–1,3, начинали введение НМГ. Контроль эффективности терапии НМГ осуществлялся при значении МНО, равному 0,85–1,05. Из гепаринов использовали клексан (эноксапарин) или флюксум (парнапарин). Оптимальной дозой считалась та доза НМГ, которая обеспечивала гипокоагуляцию, по данным тромбоэластограммы (ТЭГ), и/или уровень анти-Ха-активности от 0,8–1,2 (норма: 0,3–0,8). Последнее введение НМГ выполнялось за 12 часов до начала операции, а первое через 6 часов от момента окончания операции. В послеоперационном периоде прием варфарина возобновляли при восстановлении функции желудочно-кишечного тракта или через трое суток после ортопедических операций при отсутствии геморрагических осложнений.

Результаты и обсуждение. Суточная доза НМГ у 10 пациентов составила 8000 ЕД анти-Ха-активности для клексана и 8500 ЕД анти-Ха-активности для флюксума. У двух пациентов в связи с выявленной умеренной тромбоцитопенией доза НМГ была ниже — 4000 ЕД анти-Ха-активности. Два других пациента получали 12 800 ЕД анти-Ха-активности за счет флюксума. Увеличение дозы НМГ потребовалось в связи с исходной гиперфибриногенемией (уровень фибриногена более 5 г/л). Дополнительно у пациентов с механическими клапанами сердца во время выполнения оперативного вмешательства вводили 100 мг кетонала (кетопрофен) в качестве антиагреганта.

Заключение. Пациенты, получавшие варфарин, в периоперационном периоде требуют введения различных доз НМГ. Мониторинг эффективности терапии гепаринами позволяет определить безопасную дозу вводимого НМГ, тем самым предотвратить тромбогеморрагические осложнения у этой категории больных.

Прасолов Н. В., Доброва Н. В., Щербакова О. В., Овчинников Н. В., Данишян К. И.

КОНЦЕНТРАТЫ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ СНИЖАЮТ ТРАНСФУЗИОННУЮ НАГРУЗКУ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ В ГЕМАТОЛОГИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Купирование геморрагического синдрома при массивной кровопотере остается насущной проблемой во всех областях хирургии. В течение последних лет во многих исследованиях авторы придерживаются тактики по уменьшению трансфузионной нагрузки за счет введения концентратов факторов свертывания: фибриногена, протромбинового комплекса. Массивная трансфузионная терапия ассоциируется с повышенной заболеваемостью и смертностью.

Цель работы. Оценить эффективность трехфакторного концентрата протромбинового комплекса при массивной кровопотере для снижения трансфузионной нагрузки СЗП.

Материалы и методы. Трехфакторный концентрат протромбинового комплекса (3Ф-КПК) Уман Комплекс Д.И. вводили 52 пациентам с заболеваниями системы крови с гемостатической целью во время выполнения оперативных вмешательств: абдоминальных, ортопедических, торакальных, гинекологических.

Показанием для введения КПК было продолжающееся диффузное кровотечение при восполненных дефицитах фибриногена и тромбоцитов, устраненном избыточном фибринолизе. На момент введения сохранялась гипокоагуляция, по данным лабораторных исследований, только за счет факторов протромбинового комплекса, чаще всего на завершающих этапах операций. По нашим предположениям, для полной остановки кровотечения требовалась дополнительная трансфузия СЗП в объеме от 800 до 1200 мл (10–15 мл/кг веса). Предполагая эффективность от КПК, он был введен в расчетной дозе.

Результаты и обсуждение. После введения КПК практически у всех пациентов зафиксировано замедление кровотечения с последующей остановкой в течение 15–20 минут. Контрольные исследования констатировали нормализацию лабораторных параметров. Эффективность терапии 3Ф-КПК составила 86%. У двух пациенток зафиксирован рецидив кровотечения в постоперационном периоде (хирургический источник), пяти пациентам потребовалось дополнительное введение КПК в первые постоперационные сутки в связи с поступлением геморрагического отделяемого по дренажам более ≤ 500 мл. Проведенное исследование позволяет предположить эффективность КПК для окончательной остановки кровотечения у пациентов с заболеваниями системы крови и, что немаловажно, сократить трансфузионную нагрузку за счет СЗП.

Заключение. Данная публикация предполагает версию об уменьшении в потребности СЗП при массивных кровотечениях в гематологии за счет введения КПК и предусматривает проведение сравнительного исследования с оперированными пациентами, перенесшими массивную кровопотерю, до внедрения концентрата в клиническую практику.

Приходько И. В.[1], Гурова Э. А.[2], Гурия Г. Т.[1]

КЛАСТЕРИЗАЦИЯ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]МФТИ

Введение. Проблема кластеризации рецепторов на поверхности тромбоцитов, как и других клеток крови (Т-лимфоцитов, мегакариоцитов и т.д.), привлекает к себе широкое внимание [Montague, S. J. et al. (2020). Imaging Platelet Processes and Function—Current and Emerging Approaches for Imaging in vitro and in vivo. Frontiers in immunology, 11, 78, Oppenheimer, S. (2020). Cell Clusters in Cancer Metastasis: A Mini Review. American Journal of Applied Scientific Research, 6(2), 43–45]. По современным представлениям представляется, что формирование рецепторных кластеров значительно ускоряет процесс передачи информации от внеклеточного агента внутрь клетки [Mayer, B. J., & Yu, J. (2018). Protein clusters in phosphotyrosine signal transduction. Journal of molecular biology, 430(22), 4547–4556]. Выяснилось, что при кластеризации заметную роль играют нуклеационные процессы [Prikhodko, I. V., & Guria, G. T. (2020). The Role of Heterogeneous Nucleation in the Activation of Blood Cells. Physics of the Solid State, 62(1), 17–23].

Цель работы. Понять, как конформационные изменения фактора фон Виллебранда под действием сдвиговых напряжений способны влиять на кластеризацию рецепторов GPIb при активации тромбоцитов.

Материалы и методы. В качестве модели гидродинамической активации тромбоцитов использовалась чувствительность последних к динамическим изменениям конформации фактора фон Виллебранда [Pushin, D.M. et al. (2020). Platelet activation via dynamic conformational changes of von Willebrand factor under shear. PloS One, 15(6), e0234501]. Совместное воздействие линейных (фактор фон Виллебранда) и точечных активаторов (тромбин) на активацию тромбоцитов оценивалось в рамках модели нуклеации рецепторных кластеров [Prikhodko, I.V., & Guria, G.T. (2021). Dynamic Effects in Nucleation of Receptor Clusters. Entropy, 23(10), 1245].

Результаты и обсуждение. Построены параметрические диаграммы, отображающие уровень гидродинамической активации тромбоцитов в зависимости от степени кластеризации рецепторов. Показано, что даже незначительной (фоновой) активации плазменного звена системы свертывания крови может быть достаточно для активации тромбоцитов при физиологических значениях скорости сдвига.

Заключение. Развитый подход указывает на важную роль кластеризации рецепторов при активации тромбоцитов в интенсивных сдвиговых течениях.

Работа была выполнена при поддержке грантов Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-34-90024) и Российского научного фонда (проект № 19-11-00260).

Раджабова А. М., Мартынкевич И. С., Мотыко Е. В., Полушкина Л. Б., Бакай М. П., Кузяева А. А., Потихонова Н. А., Волошин С. В.

FLT3+ ОСТРЫЕ МИЕЛОИДНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ: МУТАЦИОННЫЙ СТАТУС И ВЕЛИЧИНА АЛЛЕЛЬНОЙ НАГРУЗКИ

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»

Введение. Прогноз пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) определяет множество факторов: возраст, своевременная диагностика заболевания и характер специфической химиотерапии (ХТ). Однако определяющее значение в прогнозе принадлежит хромосомным аберрациям и генетическим аномалиям, которые позволяют безошибочно стратифицировать на группы риска, тем самым оптимизировать интенсивность цитостатической ХТ и своевременно запланировать проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Наиболее часто встречаемые мутации среди пациентов ОМЛ — FLT3 (ITD и TKD), которые принято рассматривать как потенциальные предикторы неблагоприятного прогноза течения заболевания, влияющие на длительность выживаемости.

Цель работы. Оценить влияние мутационного статуса FLT3 гена и величины аллельной нагрузки (АН) FLT3-ITD на течение острых миелоидных лейкозов.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное и проспективное исследование влияние мутационного статуса FLT3 гена на клинические особенности и течение заболевания у 280 больных ОМЛ. Проанализирована динамика величины АН мутации в гене FLT3-ITD на фоне проведения стандартных программ ХТ и алло-ТГСК, а также влияние на показатели выживаемости у 91 пациента ОМЛ.

Результаты и обсуждение. В исследуемой группе больных ОМЛ частота встречаемости мутаций гена FLT3 составила 30,5% (FLT3-ITD — 24% (48/199), FLT3-TKD — 5,5% (11/199), сочетание FLT3-ITD и FLT3-TKD — 1,0% (2/199)), остальные — 69,5% (138/199) пациентов не имели мутаций в гене FLT3. Мутации в гене NPM1 достоверно чаще выявлялись в группе пациентов FLT3-ITD — 37 (32,4%) из 114 пациентов (p=0,0001). Выделены 2 группы в зависимости от величины АН мутаций в гене FLT3-ITD: с низкой АН (<0,5) — n=50 (55%) и с высокой АН (≥0,5) — n=41 (45%). Наличие мутаций в гене FLT3 ассоциировано с лейкоцитозом (p<0,001) по сравнению с FLT3-негативной группой. Однако у женщин лейкоцитоз отмечался только при мутации FLT3-ITD (p=0,003). Пациенты, имевшие высокую АН в гене FLT3, по сравнению с пациентами с низкой АН отличались высоким уровнем лейкоцитов (p<0,001) и бластных клеток костного мозга (p=0,04). Применение ХТ снижало АН в 1,5 раза (p<0,001). Последовательное использование ХТ и алло-ТГСК продемонстрировало еще

большую эффективность (p<0,001). Процент снижения АН FLT3-ITD на фоне ХТ достоверно коррелировал с показателями безрецидивной выживаемости и ОВ, соответственно, r=0,45 (p<0,01) и r=0,46 (p<0,01). Достоверное, двухкратное уменьшение АН после ХТ выявлено только у пациентов с полной клинико-гематологической ремиссией заболевания (p<0,01). Результаты общей выживаемости в зависимости от мутационного статуса представлены на рисунках 1 и 2.

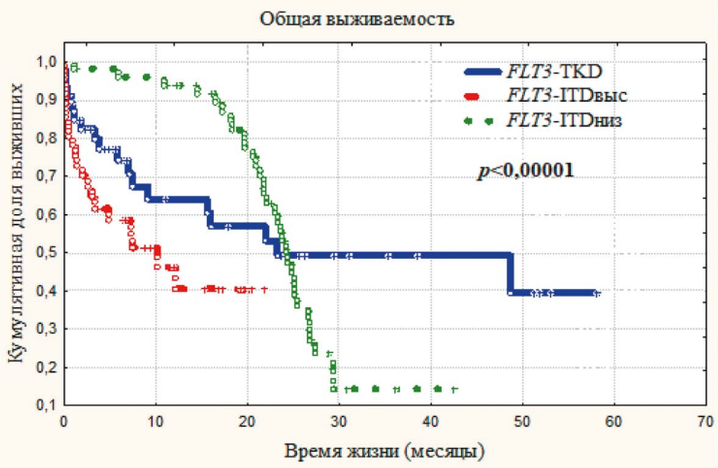


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов ОМЛ в зависимости от мутационного статуса *FLT3*

Заключение. Пациенты ОМЛ с FLT3-позитивным статусом остаются одной из самых сложных категорий пациентов, требующих индивидуального подхода с включением таргетных препаратов, позволяя улучшить показатели выживаемости и качество жизни пациентов. Возможность мониторинга величины АН мутации в гене FLT3-ITD на различных этапах терапии позволяет выявить крайне неблагоприятную группу, тем самым обосновать своевременное проведение алло-ТГСК.

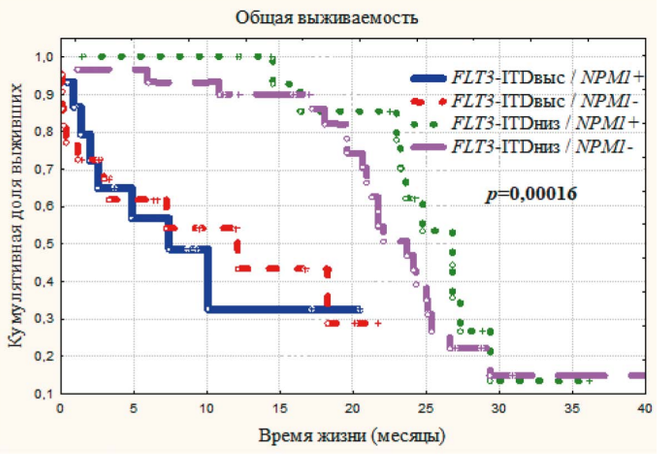


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с ОМЛ в зависимости от мутационного статуса генов *FLT3* и *NPM1* и величины аллельной нагрузки *FLT3*-ITD

Рахмани А. Ф.[1], Ковригина А. М.[2], Шуваев В. А.[1]

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА С МУТАЦИЕЙ ГЕНА FLT3 (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

[1]ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ, Москва, [2]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Мутация гена FLT3 является характерной генетической поломкой и прогностическим неблагоприятным маркером выживаемости у больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ). В настоящее время существует таргетная терапия лейкозов с мутацией гена FLT3, которая включена в стандартные курсы химиотерапии (ХТ) ОМЛ, которая позволяет улучшить результаты лечения в виде увеличения общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ).

Цель работы. Продемонстрировать эффективность таргетной терапии в сочетании со стандартной ХТ у больного ОМЛ с мутацией гена FLT3.

Материалы и методы. Пациент Ш, 53 лет, с жалобами на боли в костях, лихорадку до 38 °С, слабость, обратился в поликлинику в апреле 2021 г., где при обследовании в клиническом анализе крови (КАК): Hb 70 г/л, Tr 25x10^9/л, Le 51x10^9/л, бластные клетки (БК) 36%, миелоциты 2,0%. Госпитализирован 18 апреля 2021 г. в ГКБ им. В.В. Вересаева в отделение гематологии. При обследовании в КАК 19 апреля 2021 г.: Le 72,5x10^9/л, Hb 77 г/л, Tr 34x10^9/л, БК 68%, миелоциты 18%. При исследовании костного мозга: БК=73%, иммунофенотип соответствовал острому миелоидному лейкозу (М4 по ФАБ-классификации). Молекулярно-цитогенетическое исследование костного мозга: кариотип 46XY[20], FISH: химерные онкогены стандартной панели «ОМЛ» не обнаружены, мутации в генах миелопролиферативных новообразований (MPL-1, JAK2, CALR) — отрицательные. Обнаружены мутации 12-го экзона NPM1 и FLT3/ITD (аллельная нагрузка=38,23%). Установлен клинический диагноз (1): Острый миеломонобластный лейкоз (М4 по ФАБ-классификации). Кариотип 46XY[20], FLT3/ITDlow, NPM1 «+». Благоприятный риск (ELN 2017). На первом этапе лечения проводилась терапия гидроксимочевиной. В связи с отсутствием эффекта (рост Le до 100x10^9/л) добавлен цитарабин 50 мг — 2 раза в сутки подкожно 5 дней. На этом фоне отмечена положительная динамика в виде снижения Le со 100 до 2,4x10^9/л. 18 мая 2021 г. получена костномозговая ремиссия (БК 4,3%); продолжена терапия по схеме «малые дозы цитарабина» с последующим добавлением ингибитора FLT3 мидостаурина 50 мг — 2 раза в сутки 14 дней. С 17 мая по 11 сентября 2021 г. проведено 6 курсов ХТ по данной схеме.

Результаты и обсуждение. По данным миелограммы 8 сентября 2021 г., БК 2,3%; КАК: 1% БК, ПЦР (костный мозг) 12 августа 2021 г. аллельная нагрузка FLT3/ITD=0,014%; гистологическое и иммуногистохимическое исследование костного мозга от июня 2021 г. Заключение: морфологические изменения костного мозга наиболее соответствуют гипоплазии кроветворной ткани. Установлен окончательный клинический диагноз (2): Острый миеломонобластный лейкоз (М4 по ФАБ-классификации). Кариотип 46XY[20], FLT3/ITDlow, NPM1 «+». Благоприятный риск (ELN 2017). Состояние после 6 курсов ХТ по схеме «малые дозы цитарабина + мидостаурин». Полный ответ от 18 мая 2021 г. В настоящий момент полный ответ сохраняется, качество жизни у пациента удовлетворительное.

Заключение. У больного ОМЛ с мутацией гена FLT3 добавление к стандартной ХТ ингибитора FLT3 мидостаурина позволило достичь полного ответа, сохраняющегося по настоящее время.

Ребриков А. Н., Петрова Л. М., Капорская Т. С., Шнайдер А. А., Алексеенко Д. И., Лыскова В. А., Малюшкина Е. С., Романова Е. В., Лужнова Н. Н., Кустанович М. А.

ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ НА БАЗЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ ГБУЗ ОРДЕНА «ЗНАК ПОЧЕТА» ИОКБ

ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница»

Введение. Проведение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является одним из важных этапов лечения при острых лейкозах. С 2020 года в Иркутской областной клинической больнице для пациентов стал доступен этот этап терапии.

Цель работы. Проанализировать результаты алло-ТГСК при острых лейкозах на базе гематологического отделения ГБУЗ ИОКБ.

Материалы и методы. Нами был проведен анализ 4 пациентов с острым лейкозом, которым трансплантация проведена от родственного HLA-идентичного донора. Распределение по нозологиям: ОЛЛ Ph+ — 1, ОЛЛ — 1, ОМнЛ — 1, ОМЛ — 1, из них 1 (25%) женщина, 3 (75%) мужчин. Медиана возраста составила 41 год (от 34 до 48 лет). Перед трансплантацией у 3 пациентов была достигнута ремиссия, одному трансплантация была выполнена вне костномозговой ремиссии. Для проведения кондиционирования использовались режимы пониженной интенсивности: Flu180Bu8 (75%), Flu150Treo36 (25%). В качестве источника трансплантата использовались стволовые клетки периферической крови. Клеточность материала в среднем составила 4,67 млн/кг $CD34^+$ клеток (4,26–4,918 млн/кг $CD34^+$ клеток). Медиана восстановления ростков: гранулоцитарного на 22-й день, тромбоцитарного на 17-й день. В качестве режима профилактики РТПХ во всех случаях использовался посттрансплантационный циклофосфамид в дозе 50 мг/кг/сут на +3, +4 день в комбинации с циклоспорином и микофенолатом мофетилом.

Результаты и обсуждение. На момент написания работы живы 2 пациента. У обоих сохраняется ремиссия, полный донорских химеризм. 2 летальных исхода: 1 — рецидив ОЛЛ на +62 день после алло-ТГСК в сочетании с нейролейкемией, 1 — новая коронавирусная инфекция через 6 месяцев после алло-ТГСК (ОМнЛ). У 1 пациента (25%) развилась острая РТПХ кожи 2-й степени.

Заключение. На базе гематологического отделения ГБУЗ ИОКБ доступна высокотехнологичная медицинская помощь для жителей Иркутской области, к которой в том числе относится трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Рисинская Н. В.[1], Кожевникова Я. А.[2], Мангасарова Я. К.[1], Никулина Е. Е.[1], Юшкова А. А.[1], Демидова Е. Ю.[1], Сурин В. Л.[1], Магомедова А. У.[1], Кравченко С. К.[1], Судариков А. Б.[1]

АЛЛЕЛЬНЫЙ ДИСБАЛАНС В ЛОКУСАХ ДИНУКЛЕОТИДНЫХ МИКРОСАТЕЛЛИТОВ РЕГИОНА 16P13.13, РАСПОЛОЖЕННЫХ МЕЖДУ ГЕНАМИ CIITA И SOCS1, ПРИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]Факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва

Введение. Появление ингибиторов контрольных точек (ИКТ) открыло новые перспективы в терапии рака. Применительно к гемобластозам ИКТ одобрены только для лечения лимфомы Ходжкина и первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфомы (ПМВКЛ). Именно в силу непредсказуемости успеха иммунотерапии ПМВКЛ поиск маркеров ответа на ИКТ представляется крайне актуальным для данного заболевания. Для солидных опухолей в рекомендациях ESMO в качестве предикторов ответа на терапию ИКТ указываются микросателлитная нестабильность MSI-high, экспрессия PD-1/PDL-1, высокая частота соматических мутаций в опухоли. Ранее авторами при исследовании генома опухолевых клеток ПМВКЛ была отмечена высокая частота мутаций в генах CIITA и SOCS1 (16p13.13), а также потеря гетерозиготности и нестабильность тетрануклеотидных микросателлитов при оценке профиля коротких тандемных повторов. В данной работе мы выбрали два локуса динуклеотидных повторов, расположенных между генами CIITA и SOCS1, и исследовали мутационные события в них на когорте пациентов с ПМВКЛ и в контрольной группе пациентов с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ).

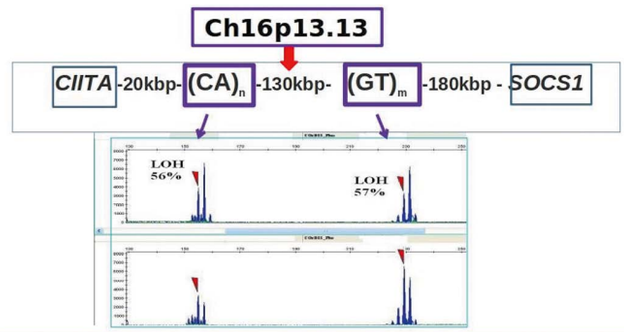
Цель работы. Исследование аллельного дисбаланса (АД) в локусах динуклеотидных коротких тандемных повторов региона 16p13.13 в опухолевой ДНК пациентов с ПМВКЛ и ДВККЛ.

Материалы и методы. Исследование было проведено для 62 пациентов с ПМВКЛ и 36 пациентов с ДВККЛ, проходящих лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. ДНК была выделена из архивных образцов биоптатов опухоли, взятых при установлении диагноза. Контрольные образцы ДНК выделяли из крови пациентов в ремиссии или из буккального эпителия. Авторами были подобраны праймеры к локусам микросателлитов на 16p13.13 — (CA)n и (GT)m. Фрагментный анализ был выполнен на генетическом анализаторе ABI3130. Статистический анализ четырехпольных таблиц (хи-квадрат) применяли для оценки ассоциации АД с диагнозом.

Результаты и обсуждение. Доля гетерозигот по (CA) маркеру составила 69% (68 из 98 пациентов), по (GT) 71% (70 из 98 пациентов). Гомозиготами по двум маркерам оказались 9 человек, а для 89 (более 90%) — анализ АД информативен хотя бы по одному маркеру. В биоптатах опухоли при данных лимфомах присутствуют и здоровые клетки, поэтому невозможно определить природу аллельного дисбаланса — делеция, количественно нейтральная потеря гетерозиготности или дупликация одного из аллелей. Среди пациентов с ПМВКЛ дисбаланс по маркеру (CA) нашли у 15 пациентов (24%), по маркеру (GT) у 12 пациентов (19%), из них у восьми пациентов АД наблюдали в обоих локусах (13%). Для пациентов с ДВККЛ только у троих пациентов была обнаружен АД (у одного по первому локусу, у одного по второму, у одного по двум локусам одновременно). Различие в частоте найденных событий между ПМВКЛ и ДВККЛ оказалось значимым ($p<0,05$).

Заключение. Для ПМВКЛ была отмечена значимо повышенная частота мутаций микросателлитов в регионе 16p13.13. Предполагается в дальнейших клинических исследованиях ПМВКЛ проверить связь исхода терапии с изменениями в этих микросателлитных маркерах.

Работа поддержана грантом Ракфонда 2/2020.



(CA)n 123781tgcattgttgcatccagccttttccaacacacacacacacacacacacacacacacacacacacacacacacacacacacacacacacacacttaattgaagtggaaaaagaaaaaggctgtcaggacaaataaggttgttatctagtgccgttttggtttataaagggaatgaaaaataagggtgcgtgcgtggttatg

(GT)m 135841ggtcctgctggcggttgagtccccagcccagcactgtgaccttggatatgtctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtctgtgtgtgtgtgtgtatgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtttgagacatggtgtcactttgttgctttggctggagtgcgtggcataatcatagctctctgcaaccttgaaccccgggggctcaagggctcctcccacctagcctctagagtagctggg

Рисунок 1. Схема расположения локусов (CA)n и (GT)m, последовательности праймеров и пример электрофореграммы с потерей гетерозиготности по обоим локусам (*верхний трек – ДНК из биоптата опухоли, нижний трек – контрольная ДНК того же пациента*).

Рогачева Ю. А.[1], Маркелов В. В.[2], Попова М. О.[1], Волкова А. Г.[1], Николаев И. Ю.[1], Пинегина О. Н.[2], Игнатьева С. М.[3], Богомолова Т. С.[3], Бондаренко С. Н.[1], Зубаровская Л. С.[1], Климко Н. Н.[2,3], Кулагин А. Д.[1]

ИНВАЗИВНЫЙ МИКОЗ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ *PAECILOMYCES* SPP. У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

[1]НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, [2]ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, [3]СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Введение. Инвазивные микозы (ИМ), обусловленные редкими возбудителями, приобретают все большее значение у пациентов с гематологическими заболеваниями. Грибы рода *Paecilomyces* являются сапрофитными грибами и редкими патогенами, которые могут вызывать серьезные инфекции у иммунокомпрометированных пациентов. В настоящее время стандарты лечения ИМ, вызванных *Paecilomyces* spp., отсутствуют.

Цель работы. Изучить эпидемиологию и результаты терапии ИМ, обусловленных *Paecilomyces* spp.

Материалы и методы. С 2012 по 2021 г. в НИИ ДОГиТ согласно критериям EORTC/MSG были зарегистрированы 8 случаев вероятных ИМ, обусловленных *Paecilomyces* spp.

Результаты и обсуждение. Все случаи ИМ, обусловленные *Paecilomyces* spp., зарегистрированы у реципиентов алло-ТГСК, частота после алло-ТГСК в течение 10-летнего периода составила 0,003%. В анализ включены 8 пациентов (муж — n=7; жен — n=1) с острым миелоидным (n=3) и лимфоидным (n=3) лейкозом, апластической анемией (n=1) и хроническим лимфолейкозом (n=1). Медиана возраста — 26 (6–59) лет (ребенок — n=1; взрослый — n=7). Алло-ТГСК в зависимости от донора: совм. родств. (n=1), полностью (n=1) и частично (n=2) совм. неродств., и гапло. (n=4) донор. У 1 пациента ИМ, обусловленный *Paecilomyces* spp., развился после повторной алло-ТГСК, выполненной по причине первичного неприживления. На момент проведения алло-ТГСК у 6 реципиентов отсутствовала ремиссии заболевания. Противогрибковая профилактика (ПП) и терапия на момент диагностики ИМ: первичная — флуконазол (n=5), эхинокандины (n=1), вторичная ПП — вориконазол (вори) (n=1) и 1 пациент с инвазивным аспергиллезом получал лечение вори в комбинации с эхинокандином. ИМ, вызванные *Paecilomyces* spp., развились у 7 пациентов после алло-ТГСК и у 1 пациента — за 9 дней до трансплантации. Медиана дня развития ИМ — Д+46 (9–298) после алло-ТГСК. Органами поражения являлись: легкие (n=7) и диссеминированное поражение (n=1). *Paecilomyces variotii* являлся возбудителем ИМ у 5 пациентов, *Paecilomyces* spp. — у 3. У 3 пациентов наблюдалась комбинация *Paecilomyces* с другими плесневыми грибами (микст-ИМ): *Aspergillus fumigatus* (n=1), *Rhizopus* spp. (n=1), *Fusarium* spp. (n=1). Первая линия терапии включала вори (n=3), позаконазол (n=1), изавуконазол (n=1), липосом. амфотерицин В в монотерапии (n=2) или в комбинации с эхинокандином (n=1). Вторую линию терапии назначали 2 пациентам: вори и вори в комбинации с липосом. амфотерицином В. После установления диагноза ИМ, обусловленного *Paecilomyces* spp., или микст-ИМ 6 пациентов умерли в течение 11–77 дней. Причинами смерти пациентов являлись: прогрессирование основного заболевания (n=4), первичное неприживление (n=1), сепсис (n=1). Один пациент, получавший терапию вори, жив на протяжении более чем 8 лет. Пациент, получающий изавуконазол, жив на протяжении 45 дней и продолжает лечение.

Заключение. Инвазивные микозы, обусловленные *Paecilomyces* spp., являются крайне редкими микозами. Встречаются у тяжело иммунокомпрометированных реципиентов алло-ТГСК, преимущественно у взрослых, с частотой 0,003%. У 50% пациентов в сочетании с другими возбудителями ИМ и поражением легких. Прогноз ИМ, обусловленных *Paecilomyces* spp., остается неблагоприятным.

Рогачева Ю. А.[1], Попова М. О.[1], Цыганков И. В.[1], Чекалов А. М.[1], Лепик К. В.[1], Стельмах Л. В.[1], Михайлова Н. Б.[1], Байков В. В.[2], Кулагин А. Д.[3]

ИНГИБИТОРЫ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ/РЕФРАКТЕРНЫХ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЛИМФОМ

[1]НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, [2]ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», г. Иркутск, [3]ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», г. Санкт-Петербург

Введение. ВИЧ-инфекция ассоциирована с увеличением риска развития опухолей, включая лимфому Ходжкина (ЛХ) и неходжкинские лимфомы (НХЛ), несмотря на применение современной антиретровирусной терапии (АРВТ). Ниволумаб — это новая опция для терапии спасения у пациентов с рецидивирующими/рефрактерными (р/р) течением ЛХ и НХЛ.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность использования ниволумаба у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Материалы и методы. В исследование включены 6 (60%) пациентов с ЛХ и 4 (40%) пациента с НХЛ-диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДБККЛ) (n=2) и плазмобластной лимфомой (ПБЛ) (n=2), получившие терапию ниволумабом с 2017 по 2021 год. Мужчины составили 70% (n=7), медиана возраста — 41 (33–49). Медиана количества предшествующих линий терапия составила 2 (2–3). Четыре пациента получали ниволумаб в качестве bridge-терапии перед ауто-ТГСК. После трансплантации ниволумаб был использован у двух пациентов, четырем пациентам ауто-ТГСК не выполнялась. Медиана дозы и количества введений ниволумаба составила 1 мг/кг (0,5–1,5 мг/кг) и 8,5 (2–12) соответственно. Медиана количества $CD4^+$ клеток составила 382 кл/мкл (45–490), 90% пациентов получали АРВТ. Один пациент не получал АРВТ из-за острой почечной недостаточности (креатинин 680 мкмоль/л).

Результаты и обсуждение. Общий ответ на терапию ниволумабом во всех когортах составил 80%. Шесть пациентов с ЛХ получали ниволумаб в качестве монотерапии, медиана курсов составила 4 (2–24), при рецидиве/прогрессировании комбинации с ниволумабом получили 5 пациентов: гемцитабин+бендамустин — 2 (33%), бендамутин — 1 (16,6%), гемцитабин — 1 (16,6%), брентуксимаб ведотин — 1 (16,6%). Общий ответ был зарегистрирован в 100%: полный ответ — 4 (66,7%), частичный ответ — 2 (33,3%). Два пациента с ПБЛ получали монотерапию ниволумабом. В 1 случае достигнута ПЭТ-негативная ремиссия, которая сохраняется после 34 введений ниволумаба. У второго пациента с ПБЛ наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне монотерапии ниволумабом (n=6), в дальнейшем проводилась терапия в комбинации с бортезомибом с достижением неопределенного ответа по ПЭТ-КТ. Два пациента с диагнозом ДВККЛ получали комбинированную терапию. У одного пациента зарегистрирована полная ремиссия по ПЭТ-КТ после 7 курсов комбинированной терапии: ниволумаб, гемцитабин, бендамустин, ритуксимаб. Второй пациент умер в связи с прогрессированием после терапии ниволумаб, бендамустин, гемцитабин. ОВ через 12 месяцев от первого введения ниволумаба составила 90%. Значимой токсичности, согласно критериям CTCAE, и иммуноопосредованных эффектов выявлено не было.

Заключение. Предварительные результаты показывают, что терапия р/р ВИЧ-ассоциированных лимфом ниволумабом эффективна и безопасна, но необходимо подтверждение в исследованиях в большей популяции.

Рожков Е. В., Кожемяко О. В., Зейлер Е. И., Рожкова Н. С., Карасева И. А., Лахова Е. А., Жигалина Я. Э.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРОИЗВОДСТВА КОНЦЕНТРАТА ПУЛИРОВАННЫХ ПАТОГЕНРЕДУЦИРОВАННЫХ ТРОМБОЦИТОВ

КГБУЗ КСПК

Введение. Потребность медицинских организаций в концентрате тромбоцитов (КТ) неуклонно растет. В мире увеличивается интерес к заготовке пулированного КТ из лейкотромбоцитарного слоя (ЛТС), преимущества которого: низкая себестоимость, низкая частота трансфузионных реакций при использовании добавочного раствора, высокая эффективность, риск передачи инфекций нивелируется патогенредукцией. При обследовании доноров предложено использовать «историческую концентрацию тромбоцитов» — среднее значение трех последовательных концентраций тромбоцитов до донации (в течение 2 лет) в крови доноров. Тромбоцитопения в Хабаровске нередко встречается у соматически здоровых лиц. В течение 2020 г. у регулярных доноров исследовали концентрацию тромбоцитов до донации. Полученная информация использована для повышения качества КТ пулированного патогенредуцированного путем отбора доноров.

Цель работы. Оценить эффективность заготовки пулированных патогенредуцированных КТ из ЛТС крови повторных доноров с известным отсутствием тромбоцитопении в анамнезе.

Материалы и методы. У 1002 доноров, регулярно сдающих кровь (более 2 раз в год), кроме стандартного медицинского обследования исследовался уровень тромбоцитов до донации. Исследование проводилось кондуктометрическим методом на автоматическом гематологическом анализаторе «DrewD3» (DrewScientific, Великобритания/США). Изучили результаты контроля качества 81 единицы КТ пулированных патогенредуцированных: 38 в 2019 г. и 43 в 2020 г. Если в 2019 г. для приготовления пулированных КТ выделяли ЛТС из любых доз цельной крови, то в 2020 г. отбирали для пулирования тромбоцитов дозы крови регулярных доноров, у которых ранее определяли отсутствие тромбоцитопении. Ресуспендирование тромбоцитов выполнялось плазмой одного из доноров, включенных в состав пула. Заключительный этап — патогенредукция (Интерсепт», «Церус», США или «Мирасол», «Терумо», Япония). Учитывали характеристики доноров: возраст, рост, массу, количество донаций в анамнезе. Произведен анализ зависимости количества тромбоцитов донора до донации и количества тромбоцитов в готовом продукте.

Результаты и обсуждение. При анализе исследований уровня тромбоцитов у доноров до донации выявлено, что нормальный уровень тромбоцитов у доноров встречается в 72,9% случаев. Тромбоцитопения различной степени выраженности имеет место в 27,1% случаев. Среднее количество клеток в пулированном КТ, полученном в 2020 г., на 27% больше аналогичного показателя 2019 г.

Заключение. В процессе производства необходимо исследовать уровень тромбоцитов у регулярных доноров, производить автоматическое разделение крови на компоненты с использованием контейнеров конфигурации Top&bottom для максимального выхода тромбоцитов, пулированные КТ целесообразно готовить из ЛТС крови регулярных доноров с известным отсутствием тромбоцитопении в анамнезе. Данная стратегия позволяет добиться получения наиболее высокого содержания тромбоцитов в готовом пулированном патогенредуцированном концентрате тромбоцитов и максимально реализовать донорский потенциал.

Таблица 1. Характеристики единиц концентратов пулированных тромбоцитов, заготовленных в 2019 и 2020 гг.

Показатель	2019, n=38	2020, n=43
Количество клеток, $\times 10^9$/л	266,4±22,6	338,1±16,5*
pH, ед.	7,0±0,2	6,9±0,1
Объем, мл	237,6±9,4	240,5±10,1
Концентрация гемоглобина у доноров, г/л	149,0±2,5	145,1±2,8*
Возраст, лет	32,5±2,2	32,3±1,6
Донаций в анамнезе, ед.	12,4±2,1	13,1±1,2
Рост, см	173,5±1,8	174,2±1,5
Масса, кг	76,4±2,7	77,2±2,0

Примечание: * — p<0,05

Таблица 2. Корреляционные связи показателей обследования единиц концентратов тромбоцитов (n=81)

Пара показателей		r	p
Количество тромбоцитов в дозе	Объем дозы	0,519	<0,001
Концентрация гемоглобина у доноров	Рост	0,317	0,004
	Масса	0,239	0,033
Возраст	Количество донаций	0,488	<0,001
	Рост	–0,308	0,005
Масса	Рост	0,317	0,004

Романенко Н. А., Кайтанджан Е. И., Стельмашенко Л. В., Шилова Е. Р., Киселева Е. Е., Кулешова А. В., Сидоркевич С. В., Чеботкевич В. Н.

АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2 (COVID-19) У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России»

Введение. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 (COVID-19) относится к особо опасным респираторным инфекциям, имеющим летальность 2–5% в популяции. Однако у иммунокомпрометированных пациентов, в том числе больных гемобластозами, получивших плановую химиотерапию и находящихся в постцитостатической цитопении, частота смертельных исходов выше.

Цель работы. Провести анализ течения COVID-19 у больных гемобластозами, получавших химиотерапевтическое лечение.

Материалы и методы. Включено 32 пациента с гемобластозами, находившихся на лечении в гематологической клинике ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России» с марта 2020 г. по февраль 2021 г.; в этот период у них выявлен COVID-19, подтвержденный методом ПЦР. Возраст больных составлял от 31 до 81 года (62,4±12,3 года). Варианты гемобластозов: с лимфомой Ходжкина был 1 пациент, неходжкинскими лимфомами — 5, хроническим лимфолейкозом — 5, множественной миеломой — 7, хроническим миеломоноцитарным лейкозом — 3, острым миелоидным лейкозом — 3, МДС с избытком бластов — 7 и один пациент с первичным миелофиброзом. Дата заболевания новой короновирусной инфекцией констатировалась с момента положительного теста ПЦР на COVID-19. Однако у части больных заболевание могло быть и ранее (на 2–3 дня). Наличие пневмонии подтверждалось с помощью рентгенограмм и КТ; мониторировали сатурацию крови пульсоксиметром, термометрию, ЭКГ, частоту дыхания.

Результаты и обсуждение. Из 32 пациентов с документированной инфекцией COVID-19 у 17 (53,1%) определялись высокая лихорадка (39,5–40,2 °С), пневмония, значительное снижение сатурации (менее 91%). Этим больным проводилась антибактериальная, противовирусная терапии, внутривенным иммуноглобулином, глюкокортикоидами, парацетамолом, а при дыхательной недостаточности — увлажненный кислород через назальные катетеры или маску. Тем не менее на фоне прогрессирования дыхательной недостаточности 7 из 17 больных с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции погибли; летальный исход наступал через 8,6±5,0 дня (от 3 до 9 дней). У 15 (46,9%) больных температура не повышалась выше 37,5 °С, на рентгенограммах признаков пневмонии не выявлялось, сатурация не падала ниже 94–95% и общее состояние их расценивалось удовлетворительным; они получали симптоматическое лечение. Однако 2 больных умерло на 16-й и 17-й дни (один от быстро нарастающей дыхательной недостаточности, второй от тромбоэмболии легочной артерии).

Заключение. Новая коронавирусная инфекция является особо опасной особенно в группе иммунокомпрометированных пациентов гемобластозами, летальность которой составила 28,1%. Учитывая высокую смертность, ассоциированную с COVID-19 среди онкогематологических пациентов, для данной категории больных необходимы соблюдение жестких мер карантина, а главное, разработка новых эффективных противовирусных препаратов.

Рудакова Т. А., Моисеев И. С., Барабанщикова М. В., Цветков Н. Ю., Морозова Е. В., Власова Ю. Ю., Смирнова А. Г., Бондаренко С. Н., Кулагин А. Д.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ТРАНСФУЗИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В КАЧЕСТВЕ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ ГИПОФУНКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТА ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Введение. Тяжелая гипофункция трансплантата (тГФТ) является жизнеугрожающим осложнением после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Одним из терапевтических вариантов является дополнительная трансфузия гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

Цель работы. Оценить эффективность, общую и бессобытийную выживаемость после применения дополнительной трансфузии ГСК у пациентов с тГФТ.

Материалы и методы. В исследование включены 24 пациента (17 мужчин, 7 женщин) с острыми лимфобластными лейкозами (n=6), острыми миелоидными лейкозами (n=4), миелопролиферативными заболеваниями (n=4) и миелодиспластическим синдромом (n=4), хроническим миелолейкозом (n=3), неходжкинской лимфомой (n=2), тяжелой апластической анемией (n=1), которым была выполнена дополнительная трансфузия ГСК в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Медиана возраста больных составила 23 года (18–56). Алло-ТГСК были выполнены от неродственных полностью HLA-совместимых (n=10) и частично HLA-совместимых (n=2) доноров, от родственных HLA-совместимых (n=7) и гаплоидентичных (n=5) доноров. Показанием для дополнительной трансфузии ГСК служила тГФТ (n=19), тГФТ на фоне смешанного химеризма (n=5). Медиана времени между первой алло-ТГСК и дополнительной трансфузией ГСК составила 104 дня (35–197). Источником ГСК служил костный мозг в 8 случаях, СКПК в 16, селекция $CD34^+$ клеток была выполнена в 2 случаях. Медиана количества $CD34^+$ клеток составила 2,2 (0,9–7,4)x10^6/кг.

Результаты и обсуждение. Восстановление гемопоэза после дополнительной трансфузии ГСК было достигнуто у 13 больных (54%). Медиана времени до восстановления гемопоэза составила 22 дня (8–105). Острая реакция «трансплантат против хозяина» после дополнительной трансфузии ГСК развилась в 8 случаях с кумулятивной частотой 39% (95% ДИ, 22–63). Кумулятивная частота рецидивов за 1 год составила 13% (95% ДИ, 5–36). Время от дополнительной трансфузии ГСК до рецидива варьировало от 14 до 30 дней. Кумулятивная частота безрецидивной летальности составила 28% (95% ДИ, 14–53). Отторжение в 2 случаях (через 29 и 118 дней). Однолетняя ОВ составила 62% (95% ДИ, 39–78).

Заключение. Настоящее ретроспективное исследование подтвердило эффективность и ограничения дополнительных трансфузий ГСК при тяжелой гипофункции трансплантата. Полученные данные являются основой для дальнейших проспективных исследований с целью снижения частоты РТПХ, профилактики отторжения и рецидивов.

Рыбкина Е. Б., Захарько Е. И., Двирнык В. Н., Дрокова Д. Г., Лавришинец К. А., Магомедова А. У.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ПОРАЖЕНИЯ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ В-КРУПНОКЛЕТОЧНЫХ ЛИМФОМАХ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Частота поражения костного мозга (к/м) у пациентов с В-крупноклеточными лимфомами (В-ККЛ) составляет 10–20% (ВОЗ). В литературе обсуждается возможность отказа от трепанобиопсии к/м в случае проведения позитронно-эмиссионной томографии, однако согласно российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний (2018 г.) выполнение гистологического исследования считается обязательным. Проточная цитометрия (ПЦ) может выявить минимальное вовлечение к/м в отсутствие гистологической картины поражения.

Цель работы. Оценить эффективность ПЦ для детекции опухолевой популяции В-лимфоцитов в к/м при В-ККЛ.

Материалы и методы. В исследование включено 47 пациентов с В-ККЛ, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в 2021 г. Возраст 26–86 лет (Me 57), соотношение по полу 31 ж/16 м. Критерии включения: верифицированный диагноз В-ККЛ, наличие гистологического исследования и определения В-клеточной клональности по реаранжировкам генов тяжелой цепи иммуноглобулина (IGH) в образце к/м. Распределение диагнозов: ДВККЛ NOS — 35, в том числе в результате трансформации из индолентных лимфом — 11, первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома — 7, агрессивные В-клеточные лимфомы double/triple hit (HGBL) — 3, В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, с признаками, промежуточными между ДВККЛ и лимфомой Ходжкина, — 2. Проанализировано 58 образцов к/м, при первичной диагностике и в процессе терапии. Исследование проведено на проточном цитометре FACS Canto 10-color (Becton Dickinson), с использованием моноклональных антител к Kappa, Lambda, CD19, CD20, CD45, CD38, CD10, CD5, CD22, CD79b. Результат оценивался как позитивный, если выявлялась моноклональная популяция В-лимфоцитов; сравнивался с данными гистологического исследования и определением В-клеточной клональности по реаранжировкам генов IGH методом ПЦР.

Результаты и обсуждение. В 5/58 образцах к/м (4 пациента) определялась моноклональная популяция В-лимфоцитов методом ПЦ и не было признаков гистологического поражения, при этом во всех случаях обнаружена моноклональность по реаранжировкам генов IGH (ПЦ+ИГХ-ПЦР+). Распределение по диагнозам: ДВККЛ — 3, в том числе после предшествующей индолентной лимфомы — 2, HGBL — 1. Также определено 3/58 образца ПЦ-ИГХ+.

Заключение. В комплексной диагностике В-ККЛ исследование методом ПЦ может дать дополнительную информацию в определении минимального поражения к/м. Клиницисты руководствуются данными поражения к/м как при стадировании на момент первичной диагностики заболевания и в ходе терапии, так и с целью определения дальнейшей тактики лечения (поддерживающая терапия либо наблюдение). Кроме того, минимальное поражение к/м, как правило, отмечается при индолентных лимфомах, а не *de novo* В-ККЛ, поэтому имеет и дифференциально-диагностическое значение в комплексе с другими данными. Необходимы дальнейшие наблюдения и оценка значимости данных ПЦ с целью выбора тактики терапии.

Сабиров К. Р.[1], Данишян К. И.[1], Прасолов Н. В.[1], Гржимоловский А. В.[1], Соболева О. А.[1], Сальников В. Э.[1], Соркина О. М.[1], Киценко Е. А.[2]

ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ВАРИКОЗНЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ВНЕПЕЧЕНОЧНОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Введение. Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ) нередко осложняются тромбозами вен портальной системы с развитием внепеченочной портальной гипертензии (ВПГ). Как правило, наблюдается тотальная окклюзия воротной вены с развитием массивной спленомегалии, выраженного варикоза не только пищевода, но и тела и фундального отдела желудка. Тотальная тромботическая окклюзия вен портальной системы препятствует выполнению сосудистых анастомозов и эндоваскулярных вмешательств. Выраженный варикоз тела и фундального отдела желудка (≥ 12 мм) делает невозможным применение эндоскопического лигирования (ЭЛ). Гастротомия с прошиванием ВВ без выполнения спленэктомии (СЭ) не исключает рецидива варикоза желудка из коллатералей селезеночной вены. Рецидивы кровотечений и нарушения гемостаза повышают летальность у данной категории больных. Циторедуктивная терапия иногда позволяет уменьшить размеры селезенки, однако неэффективна при фиброкогнестивных изменениях в ней на фоне венозной окклюзии. СЭ уменьшает портальный кровоток и предотвращает варикоз желудка.

Цель работы. Провести сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения у пациентов с ХМПЗ и ВПГ.

Материалы и методы. С 2011 по 2021 г. в хирургическом отделении центра оперировано 49 пациентов с ХМПЗ и ВПГ, массивными кровотечениями из варикозных вен (ВВ) пищевода и желудка в анамнезе. У 46 пациентов (93,8%) пациентов наблюдались ВВ как пищевода, так и желудка, у 3 пациентов (6,2%) — изолированный варикоз желудка. Всем пациентам была выполнена СЭ с интраоперационной эзофагогастродуоденоскопией. При выявлении значительного уменьшения ВВ желудка n=36 (73,5%) гастротомия не выполнялась. Контрольные эндоскопии выполнялись через 3–6 месяцев для определения показаний к ЭЛ.

Результаты и обсуждение. Кровопотеря в среднем составила 1450±200 мл, что обусловливало необходимость применения трансфузионной терапии и аппаратной реинфузии. Основным источником кровотечения являлись венозные коллатерали селезенки и забрюшинного пространства. В раннем послеоперационном периоде летальных исходов не отмечено, наблюдались следующие осложнения: внутрибрюшное кровотечение 8.2% (n=4), панкреатическая фистула 10,2% (n=5), жидкостные скопления в левом поддиафрагмальном пространстве 20,4% (n=10), тромбоз крупных коллатералей вен портальной системы 4,1% (n=2). У 12 больных (24,5%) СЭ сочеталась с гастротомией и прошиванием ВВ, впоследствии в этой группе рецидива кровотечения не отмечено. У 6 пациентов (12,2%) после СЭ в отдаленном периоде наблюдались немассивные эрозивные кровотечения на фоне нарушения гемостаза. У 8 больных (16,3%) выполнено ЭЛ, чем достигнута эрадикация ВВ. В сроки от 3 мес. до 10 лет 3 пациента (6,2%) умерли из-за трансформации ХМПЗ в острый лейкоз.

Заключение. Спленэктомия и гастротомия с прошиванием вен (по показаниям) является достаточно эффективной мерой вторичной профилактики кровотечения из ВВ желудка при ХМПЗ и ВПГ. Оперативное лечение у данной категории пациентов целесообразно выполнять в специализированных центрах с участием портальных хирургов, гематологов, гемостазиологов.

Садыкова Н. В., Полянская Т. Ю., Карпов Е. Е., Сампиев М. С., Голобоков А. В., Петровский Д. Ю., Зоренок В. Ю.

СИНОВИОРТЕЗ С РИФАМПИЦИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЙ ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КОЛЕННОГО СУСТАВА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Кровоизлияния в крупные суставы — один из основных симптомов гемофилии. Рецидивы гемартрозов приводят к развитию постгеморрагического синовита, который, переходя в хроническую фазу, оказывает определяющее влияние на клиническое течение геморрагического диатеза и последующее прогрессирование гемофилической артропатии. Хронический синовит, по современным данным, один из ведущих факторов частого рецидивирования гемартрозов. В настоящее время единственным эффективным методом лечения последней стадии артропатии, сопровождающейся выраженным болевым синдромом и ограничением подвижности, является тотальное эндопротезирование. Несмотря на проведение тотальной синовэктомии при эндопротезировании коленного сустава, в редких случаях у пациентов с гемофилий в послеоперационном периоде сохраняются явления синовита и рецидивы гемартрозов.

Цель работы. Определить эффективность и безопасность синовиортеза с рифампицином крупных суставов как метода лечения повторных гемартрозов у больных гемофилией после проведенного эндопротезирования коленного сустава.

Материалы и методы. Явления хронического синовита с частыми рецидивами гемартрозов после проведенного тотального эндопротезирования коленного сустава были отмечены у 5 пациентов с гемофилией А. Во всех случаях стояние компонентов эндопротеза было стабильное, правильное, функция сустава удовлетворительная, болей в суставе при физической нагрузке и в покое, вне эпизода кровоизлияния, не отмечалось. Протокол лечения включает 5 инъекций раствора 300 мг рифампицина, приготовленного в соответствии с инструкций к препарату. Заместительную гемостатическую терапию проводили в день пункции концентрата фактора VIII в дозе 50 Ед/кг. Перед введением рифампицина при необходимости выполняется аспирация содержимого сустава.

Результаты и обсуждение. Синовиортез с рифампицином был проведен 5 пациентам после тотального эндопротезирования коленного сустава, в трех наблюдениях отмечено купирование явлений синовита и полное прекращение кровоизлияний в суставы, двоим пациентам потребовалось проведение повторного курса включающего 7 пункций с рифампицином в сроки от 6 мес. до года после первого этапа лечения и также был достигнут хороший гемостатический эффект. Каких-либо осложнений после проведенного курса не отмечалось.

Заключение. Синовиортез с рифампицином как эффективный и безопасный метод лечения хронического синовита у больных гемофилией может быть проведен пациентам с рецидивирующими гемартрозами после тотального эндопротезирования коленного сустава.

Сайдуллаева И. С., Тихомиров Д. С., Демин М. В., Туполева Т. А., Дроков М. Ю., Дмитрова А. А., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

ВЛИЯНИЕ СОВМЕСТИМОСТИ ПО СИСТЕМЕ HLA НА ВЕРОЯТНОСТЬ РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ГЕРПЕС-ВИРУСОМ ЧЕЛОВЕКА 6-го ТИПА, ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ПЕРИОД ПРИЖИВЛЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Развитие вирусной инфекции, вызванной герпесвирусом человека 6-го типа (ВГЧ-6), происходит у 40–60% пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Несмотря на высокую частоту возникновения данной инфекции после алло-ТГСК от гаплоидентичного донора, открытым остается вопрос, что больше влияет на вероятность развития ВГЧ-6 инфекции: HLA-совместимость донора и реципиента или иммуносупрессия.

Цель работы. Оценить влияние совместимости донора и реципиента по системе HLA на вероятность развития ВГЧ-6 инфекции в период приживления трансплантата.

Материалы и методы. В исследование было включено 40 пациентов, которым была выполнена алло-ТГСК в период с января по сентябрь 2021 года в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Всем пациентам выполнялась профилактика реакции «трансплантат против хозяина» с использованием высокодозного циклофосфамида в комбинации с циклоспорином А, микофенолата мофетилом. Характеристика больных представлена в таблице. ВГЧ-6-инфекция констатировалась при обнаружении ДНК ВГЧ-6 методом ПЦР в любом из биоматериалов, полученных от больных в посттрансплантационный период до момента приживления трансплантата. Все пациенты были разделены на две группы: «Группа 1» — алло-ТГСК от родственного полностью совместимого и неродственного донора, «Группа 2» — алло-ТГСК от гаплоидентичного донора и частично совместимого донора.

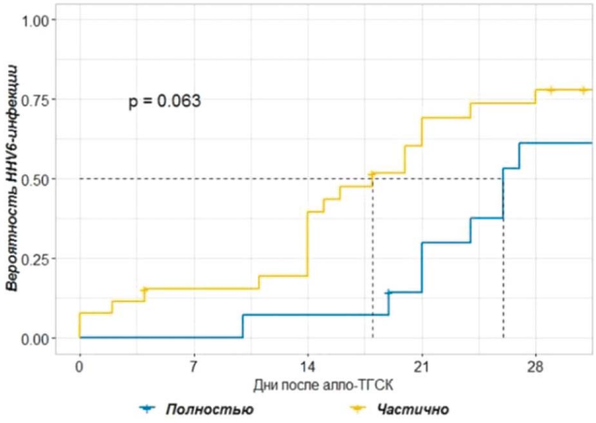


Рис. Вероятность развития ВГЧ-6 инфекции после алло-ТГСК в зависимости от совместимости донора и реципиента по системе HLA

Результаты и обсуждение. Вероятность возникновения ВГЧ-6-инфекции при наличии полной совместимости и частичной совместимости отображена на рис. В группе алло-ТГСК от полностью совместимых доноров она составила 61%, а в группе алло-ТГСК от частично совместимых доноров — 78% (p=0.063).

Заключение. Полученные данные показали отсутствие достоверно значимого влияния совместимости донора и реципиента по системе HLA при использовании посттрансплантационного циклофосфамида на развитие ВГЧ-6-инфекции. Вероятнее всего, высокая частота наблюдаемой вирусной инфекции ассоциирована с иммуносупрессией.

Характеристика	Группа 1, N=14	Группа 2, N=26	p-value*
Пол, n (%)			0,26
жен	8 (57)	10 (38)	
муж	6 (43)	16 (62)	
Возраст, Median (IQR)	37 (34–40)	36 (33–45)	0,81
Диагнозы, n (%)			0,31
АА	0 (0)	1 (3.8)	
Лимфома	0 (0)	2 (7.7)	
МДС	4 (29)	3 (12)	
ОЛЛ	6 (43)	5 (19)	
ОМЛ	3 (21)	12 (46)	
ОПЛ	1 (7.1)	2 (7.7)	
Первичный миелофиброз	0 (0)	1 (3.8)	
Вид кондиционирования, n (%)			
RIC	14 (100)	26 (100)	
Трансплантат, n (%)			
СКК	14 (100)	26 (100)	
Вид ТКМ, n (%)			<0,001
аллогенная неродственная несовместимая	0 (0)	3 (12)	
аллогенная неродственная совместимая	7 (50)	0 (0)	
аллогенная родственная несовместимая (гаплоидентичная)	0 (0)	23 (88)	
аллогенная родственная совместимая	7 (50)	0 (0)	

* Pearson's Chi-squared test; Wilcoxon rank sum test; Fisher's exact test

Сальников В. Э., Соболева О. А., Сабиров К. Р., Данишян К. И.

ТЕРАПИЯ РАН ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Терапия ран отрицательным давлением (VAC-терапия) признана эффективным методом лечения инфицированных ран. В практике гематолога приходится сталкиваться с местными гнойными осложнениями у пациентов с глубокой иммуносупрессией и опухолевыми процессами разных локализаций. Репаративные процессы у пациентов в агранулоцитозе, на фоне длительной иммуносупрессивной терапии, химиотерапии резко снижены. Представляем наш опыт VAC-терапии у данной категории больных.

Цель работы. Оценка эффективности VAC-терапии у больных с гематологической патологией.

Материалы и методы. За 2021 год VAC-терапия проведена 6 пациентам: 1 — после аллогенной трансплантации стволовых клеток крови по поводу острого лимфобластного лейкоза, с двусторонними ягодичными абсцессами, 1 — с анапластической крупноклеточной лимфомой, ALK-позитивной, поражением правой подмышечной области, распадом, 1 — с приобретенной ингибиторной гемофилией, пельвиоперитонитом после экстирпации матки по поводу послеродового кровотечения, 1 — с ингибиторной гемофилией А, кишечным свищем, флегмоной передней брюшной стенки, 1 — с МДС, апластическим синдромом, мукормикозом мягких тканей левого бедра, 1 — с Т-клеточной лимфомой кожи (грибовидным микозом), множественными участками опухолевого распада на фоне химиотерапии и инфицирования опухолевых язв. Оценивалось течение раневого процесса, длительность и эффективность VAC-терапии. Во всех случаях целью терапии отрицательным давлением являлось очищение раны и стимуляция грануляций, после чего возобновлялось открытое ведение раны.

Результаты и обсуждение. Положительный эффект VAC-терапии достигнут во всех случаях. Особенно эффективной данная методика была у пациентов с обширными гнойными затеками в различные анатомические пространства. При ягодичных абсцессах дренированы затеки в подкожную жировую

клетчатку в области больших вертелов и гребней подвздошных костей, при опухоли правой подмышечной области достигнуто адекватное дренирование субпекторального и подлопаточных пространств. При поражении мягких тканей грибковой этиологии отмечено прогрессирование процесса под слоем грануляций. Выполнена повторная санация раневого дефекта. VAC-терапия была возобновлена при получении отрицательных результатов микробиологического исследования биоптатов с последующей аутодермопластикой. При выраженных нарушениях свертывания преимущество VAC-терапии состоит в уменьшении частоты санаций раневых дефектов и, таким образом, снижения потребности в гемостатической терапии. Отрицательное давление стимулирует грануляционный процесс, что позволило сократить продолжительность госпитализации в 2–3 раза по сравнению с ведением без применения VAC-терапии. Перевязки проводили каждые 2–7 дней в зависимости от фазы раневого процесса. Закрытое ведение ран с использованием отрицательного давления снижает бактериальную нагрузку и уменьшает риск диссеминации гнойного процесса, что особенно важно при гранулоцитопении.

Заключение. VAC-терапия является необходимым методом лечения гнойных ран у пациентов с иммуносупрессией и нарушениями гемостаза.

Сампиев М. С., Зоренко В. Ю., Полянская Т. Ю., Карпов Е. Е., Садыкова Н. В., Мишин Г. В., Голобоков А. В., Петровский Д. Ю., Королева А. А.

ОПЫТ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОФИЛИЧЕСКОЙ АРТРОПАТИИ ГОЛЕНОСТОПНОГО СУСТАВА У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Самым характерным, специфичным и тяжелым для гемофилии проявлением являются гемартрозы. Они начинают отмечаться уже в первые месяцы после рождения в результате травм и преследуют больного на протяжении всей его жизни. Рецидивирующие гемартрозы при гемофилии приводят к появлению специфических для этого заболевания изменений в синовиальной оболочке, хряще и костной ткани. Практически во всех случаях появляются признаки воспаления синовиальной оболочки с последующим переходом в хронический гипертрофический синовиит. При отсутствии адекватной терапии следует прогрессирование деформации хряща, неизбежным результатом которого является переход в гемофилическую артропатию.

Цель работы. Оптимизировать хирургическую помощь больным с гемофилической артропатией голеностопных суставов.

Материалы и методы. Основными методами хирургического лечения гемофилической артропатии III–IV ст. голеностопного сустава являются артролиз и артродезирование. В работе представлен опыт проведения операций на голеностопном суставе у больных гемофилией, выполненых в отделении реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией ФГБУ «НМИЦ гематологии», с 2005 года по 2021 год включительно. Всего с 2005 года по настоящее время в нашем отделении выполнено 199 оперативных вмешательств у 165 пациентов на голеностопных суставах по поводу гемофилической артропатии. Из них: 146 артролизы голеностопного сустава, 53 — артродезы голеностопного сустава.

По типу фиксации при артродезировании:
— у 19 пациентов штифтом;
— у 16 пациентов пластиной и винтами;
— у 15 пациентов винтами;
— у 3 пациентов в аппарате внеочаговой фиксации.

Результаты и обсуждение. Основными показаниями к артродезированию мы считаем грубые необратимые изменения сустава, являющиеся следствием гемофилической артропатии, сопровождающиеся стойким нарушением функции нижней конечности. Методика артродезирования голеностопных суставов у больных гемофилией мало чем отличается от такого же ортопедического вмешательства у пациентов с обычными артрозами, за исключением более тщательного местного гемостаза и использования антигемофильных препаратов — концентратов факторов свертывания VIII и IX.

Заключение. Таким образом, артродезирование голеностопных суставов у больных гемофилией является достаточно перспективным направлением ортопедии.

Сарпова М. В., Ванеева Е. В., Дьяконов Д. А., Росин В. А., Самарина С. В.

АССОЦИАЦИЯ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКА P53 С ДЕЛЕЦИЕЙ ГЕНА TP53 И ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ БОЛЬНЫХ ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»

Введение. Значительная роль в патогенезе и устойчивости к лечению диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) отводится гену TP53. Его продукт — протеин p53 — относится к ключевым опухолевым супрессорам. Он способен регулировать транскрипцию большой группы генов, белковые продукты которых индуцируют остановку клеточного цикла для репарации поврежденной ДНК или апоптоз в стрессовых условиях. Нарушение функционирования p53 может приводить к накоплению неопластических клеток с повышенной приспособляемостью и устойчивостью к различным терапевтическим воздействиям. Литературные данные о прогностическом значении экспрессии белка p53 и ассоциации его с аберрациями TP53/17p13 неоднозначны, что указывает на актуальность и целесообразность дальнейших исследований.

Цель работы. Определить связь экспрессии белка p53 с делецией TP53/17p13 и выживаемостью больных ДВККЛ.

Материалы и методы. В исследование включены 75 пациентов с впервые установленным диагнозом ДВККЛ, получавших лечение по схеме R-CHOP. Подсчет относительного содержания опухолевых элементов, экспрессирующих p53, осуществляли с применением иммуногистохимического (ИГХ) и морфометрического методов на биопсийных образцах. Делецию 17p13/TP53 определяли с помощью анализа флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH). Статистическую обработку выполняли с использованием программного обеспечения STADIA. Пороговый уровень p53-позитивных опухолевых клеток вычисляли с помощью ROC-анализа. Оценку ассоциации между экспрессией белка p53 и наличием делеции 17p13 проводили с применением критерия Фишера (F). Корреляционную зависимость оценивали методом Крамера (V). Пятилетнюю общую (ОВ) и беспрогрессивную выживаемость (БПВ) рассчитывали методом Каплана – Мейера (log-rank test).

Результаты и обсуждение. Пороговое значение доли p53-позитивных опухолевых клеток при ИГХ исследовании соответствовало 43%. На основании этого значения высокая экспрессия маркера (≥43%) установлена у 33 (44%) больных. Делеция 17p13/TP53 обнаружена у 8 (11%) обследованных. Частота встречаемости поломки 17p13 преобладала у больных с высокой экспрессией p53 по сравнению с группой лиц с низким значением экспрессии белка: 87,5 и 12,5% соответственно (p=0,018, OR=11,04). Между высоким уровнем экспрессии p53 (>43%) и наличием делеции 17p13/TP53 выявлена прямая корреляционная зависимость (p=0,018, V=0,3). Пятилетняя ОВ пациентов с долей p53-позитивных клеток >43% определена значимо ниже, чем у лиц с ее подпороговым значением: 54,5% против 81,0% соответственно (p=0,014;

HR=2,79, 95% ДИ=1,18–6,59). У больных с делецией 17p13 ОВ значительно ниже по сравнению с лицами без данной аномалии: 12,5 и 76,1% соответственно (p<0,001; HR=4,639; 95% ДИ=1,895–11,355). Пятилетняя БПВ пациентов с высокой экспрессией p53 в опухолевых клетках значимо ниже, чем в группе с подпороговым значением маркера: 45,5% против 66,7% (p=0,022; p=0,027, HR=2,20, 95% ДИ=1,09–4,43). Различий в БПВ пациентов в зависимости от наличия/отсутствия исследуемой цитогенетической аберрации не выявлено.

Заключение. Таким образом, высокая экспрессия p53 ассоциирована с наличием делеции 17p13/TP53 и низкой пятилетней выживаемостью больных ДВККЛ.

Свитина С. П., Сидорова Ж. Ю., Дрижун Ю. С., Грицаев С. В., Капустин С. И.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ МОБИЛИЗАЦИИ ПЕРЕД ПРОВЕДЕНИЕМ АУТО-ТГСК

ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России»

Введение. Предтрансплантационная подготовка является одним из ключевых факторов эффективности аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), которая с успехом используется в лечении пациентов с множественной миеломой (ММ). Участие некоторых цитокинов в регуляции кроветворения и иммунного ответа у больных ММ позволяет предположить их возможную связь с результатами терапии. Исследование генетических особенностей пациентов при различных подходах к мобилизации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) позволит индивидуализировать предтрансплантационную подготовку и снизить вероятный риск неудачи заготовки оптимального количества клеток, достаточного для проведения ауто-ТГСК.

Цель работы. Изучить особенности аллельного полиморфизма генов иммунной системы IL-6, TNF-α, IL-1B, IL-10 у больных ММ при различных режимах мобилизации перед проведением ауто-ТГСК.

Материалы и методы. Обследовано 65 пациентов с ММ, из них 36 женщин и 29 мужчин. Средний возраст составил 54,4 ± 7,7 года (диапазон 26–69 лет), всем пациентам выполнена ауто-ТГСК. Мобилизация ГСК с использованием монорежима Г-КСФ (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) была проведена 12 пациентам, химиотерапии в комбинации с Г-КСФ — 50 пациентам (19 — циклофосфан + Г-КСФ; 31 — винорелбин + Г-КСФ). Плериксафор в комбинации с Г-КСФ использовался у 3 больных. По количеству клеток $CD34^+$, заготовленных в день первого сеанса лейкоцитафереза, были сформированы две группы. В первую включен 41 (63,1%) пациент с количеством клеток выше субоптимального для ауто-ТГСК уровня $2,5\times10^6$/кг. Во вторую группу вошли 24 (36,9%) больных, у которых число заготовленных клеток было ниже данного показателя. Полиморфизм генов IL-6 (G-174C), IL-1B (T-31C), IL-10 (C-592A) и TNF-α (G-308A) определяли методом ПЦР с последующим рестрикционным анализом. Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы GraphPad Prism5.0. Различия в распределении аллелей и генотипов оценивались с помощью точного критерия Фишера.

Результаты и обсуждение. Анализ распределения аллелей и генотипов TNF-α, IL-6, IL-1B и IL-10 не выявил статистически значимых различий между группами больных с различными режимами мобилизации. При разделении пациентов на группы с разным количеством заготовленных $CD34^+$ клеток, в первой группе больных частота встречаемости генотипа IL-6 (-174GG) практически в 2 раза превышала таковую во второй группе: 37,5% против 20,5% соответственно, OR=2,3 (0,7–7,2), p=0,16. В первой группе также зафиксировано двукратное увеличение доли носителей аллеля -308A гена TNF-α: 26,0% против 12,5%, OR=2,5 (0,7–9,3), p=0,19.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о возможном влиянии полиморфизма генов IL-6 и TNF-α на эффективность процедуры заготовки аутотрансплантата при различных режимах мобилизации. Для уточнения значения указанных генов в прогнозировании результатов предтрансплантационной подготовки необходимы дальнейшие исследования с расширением группы пациентов.

Северина Н. А., Сидорова Ю. В., Рисинская Н. В., Бидерман Б. В., Пшеничный А. С., Рыжикова Н. В., Лукьянова И. А., Кашлакова А. И., Судариков А. Б.

АНАЛИЗ МУТАЦИЙ ГЕНА NPM1 ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Мутации гена NPM1 в 30% случаев выявляются при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ). Это надежный маркер для оценки динамики редукции опухолевого клона, минимальной остаточной болезни (МОБ) и мониторинга рецидива. Мутация обусловлена вставкой 4 нуклеотидов (нп), что приводит к потере 2 функционально важных аминокислотных остатков триптофана (W288 и W290) в С-концевой области нуклеофосмина и сдвигу рамки считывания. В результате образуется лейцин-богатый мотив (L-xxx-V-xx-V-x-L), представляющий собой сигнальную последовательность для экспорта белка из ядра в цитоплазму. «Золотой стандарт» исследования мутаций гена NPM1 — метод фрагментного анализа (ФА). С помощью аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (АС-ПЦР) выявляются стандартные вставки A, B или D типа, составляющие 90–95% всех вставок, характеризующиеся определенным местом и последовательностью. Вставки типа A, B и D не ассоциированы с изменением частоты полной ремиссии, общей и безрецидивной выживаемости. В 5–10% встречаются нестандартные вставки и интронные полиморфизмы, вызывающие затруднение при интерпретации данных ФА, АС-ПЦР и оценке МОБ.

Цель работы. Разработка подходов для более эффективного определения типа и характера мутаций в гене NPM1 для исключения ошибок в диагностике.

Материалы и методы. В исследование включено 80 образцов ДНК пациентов с ОМЛ, наблюдающихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в 2019–2021 гг., у которых при первичном исследовании методом ФА на генетическом анализаторе «Нанофор05» (ИАП РАН, Россия) была выявлена мутация гена NPM1. Наличие или отсутствие стандартной вставки подтверждали методом АС-ПЦР. В случае низкой эффективности амплификации с A, B, D специфичными праймерами или ее отсутствия образцы исследовали методом NGS на высокопроизводительном секвенаторе MySeq (Illumina, США).

Результаты и обсуждение. В 62 из 80 образцов тип вставки (A, B или D) был установлен методом АС-ПЦР, в 18 из 80 — нет. Эти 18 образцов были исследованы методом NGS. В 2 образцах из 18 была выявлена интронная делеция, приводящая к появлению дополнительного пика на фореграмме. В 16 из 18 образцов выявлены нестандартные вставки: в 12 образцах из 16 вставка была представлена включением 4 дополнительных нуклеотидов. В 4 образцах из 16 произошла «делеция+инсерция», но вставка осталась равной +4 пн. Стандартные вставки составили 78,5% (62 из 78): A типа 61,5% (48 из 78), B — 4,5% (2 из 78), D — 12% (15,5 из 78). Нестандартные вставки составили 20,5% (16 из 78), что больше, чем по литературным данным. 14 из 16 нестандартных вставок приводят к образованию

лейцин-богатого мотива, как и стандартные. В 4 из 16 случаев один остаток триптофана был сохранен (W280), что, по данным литературы, приводит к частичному сохранению ядрышковой локализации нуклеофосмина, влияние на прогноз при ОМЛ не изучено.

Заключение. Применение АС-ПЦР и NGS при анализе мутаций в гене NPM1 в дополнение к ФА позволяет эффективно выявить нестандартные вставки, подобрать аллель-специфичные праймеры в случае необходимости исследования МОБ и избежать ложно положительных результатов.

Семенова А. А., Исинова Г. А., Троицкая В. В., Фидарова З. Т., Соколов А. Н., Ковригина А. М., Яцык Г. А., Паровичникова Е. Н.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТРИОКСИДА МЫШЬЯКА (ATO) И ПОЛНОСТЬЮ-ТРАНСРЕТИНОЕВОЙ КИСЛОТЫ (ATRA) В ТЕРАПИИ ЭКСТРАМЕДУЛЛЯРНЫХ РЕЦИДИВОВ ОСТРОГО ПРОМИЕЛОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА (ОПЛ)

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Около 10% рецидивов острого миелоидного лейкоза являются экстрамедуллярными. Чаще всего такие рецидивы развиваются при М4 и М5 вариантах ОМЛ. Однако в последнее время в литературе все чаще сообщается об экстрамедуллярных рецидивах ОПЛ, но единый подход к их терапии пока не разработан.

Цель работы. Представить опыт применения ATRA и АТО у больных с экстрамедуллярным рецидивом ОПЛ.

Материалы и методы. Больной А., 22 лет, в 2014 г. был установлен диагноз ОПЛ и проведена терапия про протоколу AIDA. Ремиссия была достигнута после 1-го курса. В июле 2017 г. больную стали беспокоить боли в правом ухе, появилась клиника пареза лицевого нерва справа. По данным КТ и МРТ были выявлены объемное образование в мягких тканей на уровне правого сосцевидного отростка, правого наружного слухового хода и множественные увеличенные лимфоузлы шеи и головы справа. Выполнена биопсия образования, субстрат которого был представлен опухолевыми промиелоцитами, также при молекулярном исследовании был обнаружен химерный транскрипт PML/RARA, тип bcr2. Поражение костного мозга было исключено: бласты — 0,4%, химерный транскрипт PML/RARA не выявлялся. Нейролейкемия была исключена. Больной М., 60 лет, диагноз ОПЛ был установлен в декабре 2006 г., за 2 года были проведены 14 курсов программной химиотерапии с использованием различных химиопрепаратов и третиноина. Ремиссия была достигнута в феврале 2007 г. В январе 2019 г. у больной появились боли в области крестца с иррадиацией в левую ногу. По данным КТ пояснично-крестцового отдела позвоночника был выявлен деструктивно-склеротический опухолевый процесс в области крестца и крестцовых частей обеих подвздошных костей. Была выполнена биопсия образования: гистологическая картина соответствовала субстрату клеток ОПЛ. При FISH-исследовании биоптата выявлялась t(15;17). При исследовании костного мозга выявлялся ген PML/RARA, тип bcr1. Таким образом, был диагностирован экстрамедуллярный и молекулярный рецидив ОПЛ. Вовлечение ЦНС было исключено.

Результаты и обсуждение. Больным был проведен 1 индукционный (60 дней) и 5 консолидационных курсов ATRA+ATO. На фоне 1-го курса болевая и неврологическая симптоматика постепенно регрессировали, отмечалась значительная редукция размеров опухолевых образований, по данным МРТ. У больной А. после 1-го курса консолидации отмечалась полная редукция образования. Больной М. в связи с с отсутствием полной редукции опухоли после завершения терапии ATRA-ATO была проведена дистанционная гамма-терапия (СОД — 24 Гр). В качестве высокодозной консолидации больной А. было рекомендовано выполнение ауто-ТГСК, однако она отказалась от ее выполнения. Больной М. ауто-ТГСК не была выполнена в связи с возрастом, поэтому в обоих случаях в течение 1 года проводилась поддерживающая терапия по протоколу AIDA. На настоящий момент у обеих больных сохраняется ремиссия ОПЛ (длительность ремиссии 55 и 22 месяца соответственно).

Заключение. Применение ATRA и АТО у больных с экстрамедуллярным рецидивом ОПЛ позволяет достичь стойкой ремисии с регрессией опухолевого образования.

Семочкин С. В.[1], Аршанская Е. Г.[2], Бидерман Б. В.[3], Савосина Н. А.[4], Марьин Д. С.[4], Судариков А. Б.[3]

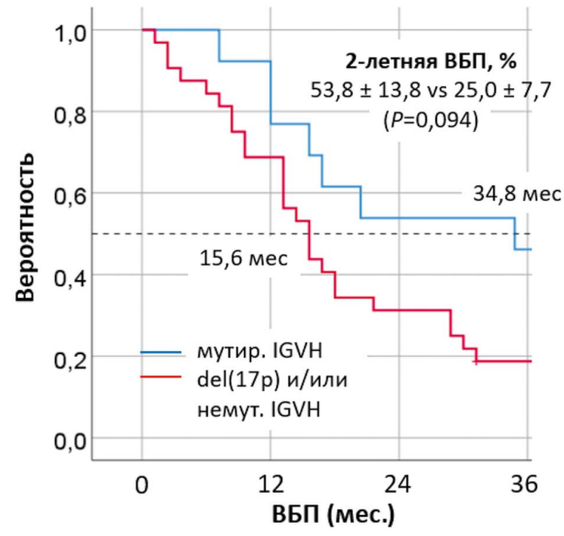
ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ИЛИ РЕФРАКТЕРНЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ ПО ПРОТОКОЛУ RSMU-CLL-2013

[1]ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал «НМИЦ радиологии» Минздрава России, [2]ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, [3]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [4]ГБУЗ ГКБ № 52 ДЗМ

Введение. В отсутствии del(17p) и/или мутаций гена TP53 иммунохимиотерапия хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) остается методом выбора как первой, так и последующих линий терапии. Ранее мы инициировали клиническое исследование по применению комбинации бендамустина и ритуксимаба (BR) в качестве поддерживающего лечения у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным (Р/Р) ХЛЛ, достигших ответа на индукционной терапии по данной программе. Идея исследования заключалась в возможности пролонгирования выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению со стандартной терапией. На момент инициации исследования в 2013 году новые таргетные препараты (ибрутиниб, венетоклакс) не были доступны.

Цель работы. Оценить отдаленные результаты применения пролонгированной терапии BR у пациентов с Р/Р ХЛЛ.

Материалы и методы. В исследование RSMU-CLL-2013 (NCT03847727) включались взрослые пациенты с Р/Р ХЛЛ, получившие ≥1 линий терапии. Критериями исключения была предшествующая терапия бендамустином или известная рефрактерность к ритуксимабу. Планировалось, что все пациенты получат 6 стандартных циклов BR, а далее в случае достижения ответа — еще 4 цикла поддерживающей терапии BR. Индукционные циклы повторяли каждые 28 дней, поддерживающей терапии — каждые 3 мес. В работе использованы критерии оценки ответа iwCLL (2018). Первичной целью исследования был анализ ВБП.



Результаты и обсуждение. В период с 20 ноября 2013 г. по 1 декабря 2016 г. лечение было инициировано 50 пациентам с Р/Р ХЛЛ. Медиана возраста больных на момент включения в исследование составила 66,4 (разброс 37,4–83,7) года. Медиана количества линий предшествующей терапии — 2 (разброс 1–5). Результаты FISH-исследования известны по 45 (90%), а мутационного статуса IGVH по 38 (76%) больным. Делеция 17p была выявлена у 15 (33%), del(13q) — 28 (62%), трисомия хромосомы 12 — 6 (13%) и del(11q) — 10 (22%) из 45 пациентов. Преобладал немутированный вариант IGVH — 28 (74%) из 38 случаев. Ответ на терапию оценен у 47 (94%) человек. Полной ремиссии (ПР) достигли 9 (19,1%), частичной (ЧР) — 20 (42,6%). Все случаи ПР были МОБ-позитивными. Поддерживающую терапию получили 15 (52%) из 29 пациентов, достигших ответа. Медиана ВБП по всем пациентам составила 16,8 мес. Среди ответивших пациентов, получивших поддерживающую терапию, медиана ВБП составила 40,8 мес. против 18,0 мес. (p=0,19) для не получивших ее в результате различных причин. Для пациентов с del(17p) медиана ВБП составила 14,4 мес. против 18,0 мес. (p=0,019) при ее отсутствии, а в случае del(17p) и/или немутированного варианта IGVH 15,6 мес. против 34,8 мес. (p=0,094) при их отсутствии (рис.). При медиане наблюдения за выжившими пациентами 6,6 (Q25 5,7; Q75 7,1) года 5-летняя ОВ составила 49,3 ± 7,2% (медиана 58,8 мес.). Из 9 пациентов умерших на протяжении 2020–2021 годов 6 случаев были обусловлены COVID-19.

Заключение. Схема BR по-прежнему может рассматриваться в качестве варианта лечения пациентов с Р/Р ХЛЛ без del(17p)/TP53 с мутированным вариантом IGVH генов. Продленная терапия BR ассоциируется с лучшими показателями выживаемости, однако значимость этой находки в условиях доступности новых таргетных препаратов уже не столь высока.

Сердюк О. Д., Величко С. В., Кравцова И. В., Персиянова Н. В.

БИСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ГЕМАТОЛОГА

ГБУЗ «КОД № 1» МЗ Краснодарского края

Введение. Лечение рецидивов В-ОЛЛ остается актуальной проблемой. Не всегда современная цитостатическая терапия позволяет добиться ремиссии в рецидиве заболевания. Появление препарата блинатумомаб дает шанс достичь ремиссии при рецидиве В-ОЛЛ с последующим проведением аллогенной ТКМ.

Цель работы. Описание опыта терапии при рецидиве В-ОЛЛ препаратом блинатумомаб.

Материалы и методы. Лечение проводилось в условиях круглосуточного стационара гематологического отделения. Доза препарата рассчитывалась согласно инструкции по применению препарата. Оба пациента имели массу тела более 45 кг. 1–7-й дни препарат вводился в дозировке 9 мкг/сутки путем длительной инфузии. Дни 8–28 в дозе 28 мкг/сутки. За час до начала цикла с целью премедикации внутривенно вводился дексаметазон в дозе 20 мг.

Результаты и обсуждение. Пациент Г., 1992 г.р. Острый В-лимфобластный лейкоз, Common B-ALL (B-II). С марта 2017 г. терапия по протоколу ALL 2009 (индукция ремиссии, консолидации I–V). Костномозговая ремиссия I от 17 мая 2017 г. Нейролейкоз от 7 марта 2017 г. (санация). С 5 октября 2017 г. курсы поддерживающей терапии (25 курсов). Поздний изолированный (костномозговой) рецидив от мая 2021 г. Консультирован в федеральном центре. Рекомендовано проведение иммунотерапии блинатумомабом. При достижении ремиссии показана аллогенная трансплантация костного мозга. С 21 июня по 19 июля 2021 г. проведен 1-й цикл. Перенес удовлетворительно. Контрольная миелограмма — бластов 4,4%. Пациент Ш., 1996 г.р. Острый В-лимфобластный лейкоз (Common B-ALL), рецидивирующее течение. Диагноз установлен в июле 2016 года, на сроке беременности 10 недель. Произведено прерывание беременности. С 21 июля по 1 сентября 2016 г. терапия по протоколу ALL-2009. Достигнута ремиссия. В октябре 2017 г. прервала лечение. Ноябрь 2018 года — беременность. Ремиссия сохранялась. Август 2019 г. — срочные роды. Декабрь 2019 г. выявлено образование молочной железы. Биопсия. ПГИ/ИГХ март 2020 г. — В-лимфобластная лимфома/лейкоз. Прибыла на лечение в июне 2020 г. Выявлен костно-мозговой рецидив. Терапия по программе Hyper-CVAD/HMA. 21 июля 2020 г. констатирована костномозговая ремиссия II. С 22 июля 2020 г. пациентка лечение прервала. Сентябрь 2020 г. — второй ранний костномозговой рецидив. Возобновлена терапия Hyper-CVAD/HMA. Проведены циклы 1–4. После 1-го цикла костно-мозговая ремиссия. По окончании 4-го цикла перерыв в лечении — COVID-19, внебольничная двусторонняя очаговая пневмония. После выздоровления проведены 5-й и 6-й циклы. 23 марта 2021 г. ранний костно-мозговой рецидив. С 1 по 28 апреля 2021 г. проведен 1-й цикл препаратом блинатумомаб. Достигнута костномозговая ремиссия IV. На сегодняшний день обоим пациентам выполнена аллогенная трансплантация костного мозга.

Заключение. 1. Препарат блинатумомаб эффективен в терапии рецидивов В-ОЛЛ. Имеет хорошую переносимость. 2. Возможно проведение терапии в условиях специализированного гематологического стационара лечебного учреждения III уровня. 3. Терапия блинатумомабом дает шанс достижения ремиссии и возможность проведения аллогенной трансплантации костного мозга даже в самых прогностически неблагоприятных случаях у предлеченных пациентов.

Силаев М. А.[1], Данишян К. И.[1], Шутов С. А.[1], Шавлохов В. С.[2], Прасолов Н. В.[1], Батров П. А.[1]

ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ СРЕДОСТЕНИЯ У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ГБУЗ ГП № 115 ДЗМ филиал № 3

Введение. За последние 20 лет возрастает количество больных с опухолевыми поражениями средостения. Число лимфатических опухолей увеличилось более чем в два раза. В структуре онкологических заболеваний новообразования средостения составляют 7%. Лимфопролиферативные заболевания Т- и В-клеточного происхождения составляют примерно 25% от общего числа злокачественных опухолей средостения, из них более 80% приходится на долю В-крупноклеточных лимфом. Биопсия периферических лимфатических узлов является самым первым этапом диагностики у пациентов с лимфатическими опухолями средостения. Однако при отсутствии периферической лимфоаденопатии показана биопсия опухоли средостения с помощью различных хирургических диагностических методов, таких как трансторакальная биопсия опухоли «толстой срезающей иглой», медиастиноскопия, торакоскопия и диагностическая торакотомия. Учитывая инвазивный характер данных методик и нередко тяжелое состояние пациентов, с целью безопасного выполнения вмешательства необходим правильный выбор одного из них, непосредственно для каждого больного с определенной локализацией опухоли.

Цель работы. Использование дифференцированного подхода к выбору хирургических методов в диагностике опухолей средостения в зависимости от рентгенологической картины, клинических проявлений и сопутствующей патологии.

Материалы и методы. В период с 2010 по ноябрь 2021 г. с целью верификации опухолей средостения 330 пациентам в возрасте от 15 до 79 лет (медиана 34 года) выполнены инвазивные хирургические вмешательства.

Результаты и обсуждение. Трансторакальная биопсия опухоли «толстой срезающей иглой» в 30 случаях (9%), медиастиноскопия 107 (32%), торакоскопия 151 (46%), диагностическая торакотомия 42 (13%). За последние 5 лет количество диагностических торакотомий уменьшилось в 4 раза.

При иммуногистологическом исследовании большую часть опухолей составили лимфатические опухоли (61%), представленные в 32% неходжкинскими лимфомами (первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома), в 29% лимфомой Ходжкина. В 13% выявлено гранулематозное воспаление (саркоидоз 11%, туберкулез 2%). Метастазы рака выявлены в 8% (легкого, мочевого пузыря, почки, мезотелиома), в 5% тимомы смешанного строения, в дальнейшем радикально удалены. Реактивные (воспалительные) изменения имели место в 3%, явления лечебного патоморфоза в 3%, герминогенные опухоли 2%, опухоль Кастлемана 2%, очаги миелоидной саркомы 2% и в 1% медиастинальная липома. Отмечено 1 интраоперационное осложнение с летальным исходом (0,3%) при диагностической торакоскопии, вследствие смещения средостения у первичного больного с массивной опухолью средостения, прораставшей в легкое, перикард, грудную стенку, с синдромом сдавления ВПВ. Других серьезных осложнений, связанных непосредственно с хирургическим вмешательством, не отмечено.

Заключение. Дифференцированный подход к выбору хирургических методов в диагностике опухолей средостения определяет точность морфологического и иммуногистохимического исследования, а также успех последующего лечения.

Силин А. П.

ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНЫЙ ЛЕЙКОЗ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Иркутский государственный медицинский университет

Введение. В литературе имеются единичные наблюдения, когда у пациенток с волосатоклеточным лейкозом (ВКЛ) имелась беременность.

Цель работы. Описание клинического случая сочетания ВКЛ и беременности.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ 20-летней динамики ВКЛ и курации пациентки Н., 1966 г.р.

Результаты и обсуждение. Диагноз ВКЛ был установлен в 2002 г. по клиническому анализу крови, миелограмме (иммунофенотип лимфоцитов костного мозга. CD103$^+$, CD19$^+$, CD20$^+$, CD22$^+$, CD11c$^+$, FMC 7$^{+/-}$, CD25$^-$), трепанобиопсии. Анамнез болезни прослеживается с августа 2001 г., когда больная перенесла левосторонний гайморит (катарально-отечный); успешно пролечена. В октябре отметила бледность кожи и слизистых; Нв был 86 г/л, принимала препараты железа с улучшением. В апреле 2002 г. возникла угроза прерывания беременности, в гинекологическом отделении Нв оказался 45 г/л, переведена в гематологическое отделение 16 апреля 2002 г. Из анамнеза жизни: болела редко, в основном ОРВИ; мастопатия около 5 лет. Родов — 1. Объективно: кожа бледно-смуглая, синячок на животе. Лимфоузлы не пальпируются. Тоны сердца ритмичные, систолический шум над всеми точками аускультации, ЧСС 96 в мин., АД 130/70 мм рт. ст. Печень у края реберной дуги, селезенка +2 см. Щитовидная железа II–III степени. Левая молочная железа с мелкими уплотнениями. В гемограмме от 16 апреля 2002 г.: эр. $1{,}0\times10^{12}$/л; Нв 34 г/л; тромбоц. 30×10^9/л; лейк. $0{,}9\times10^9$/л; лф. 70%; СОЭ 75 мм/ч. Биохимия крови: норма, кроме сывороточного железа 64,5 мкмоль/л. Маркеры гепатитов — отр. Миелограмма: костномозговой пунктат очень беден клеточными элементами; лимфоциты 34%. Трепанат подвздошной кости: кроветворный костный мозг с аплазией гранулоцитарного, эритроидного ростков, редкие мегакариоциты; слабый ретикулиновый склероз, пролиферация лимфоцитов (малые, пролимфоциты); жировая ткань в небольшом количестве. Данные УЗИ: площадь селезенки 85 см^2; диффузные изменения в щитовидной железе; беременность 12–13 недель, признаков гипертонуса матки нет. Больной перелиты эритроцитарная масса (общий объем 1100 мл) и тромбоконцентрат (4 дозы). Начато лечение реафероном по 3 млн МЕ/сутки. Течение беременности проходило без осложнений, анализ крови и размеры селезенки нормализовались. Роды кесаревым сечением, ребенок здоров (период наблюдения — 19 лет). В дальнейшем рецидивы ВКЛ (с панцитопенией и спленомегалией) регистрировались в 2006, 2008 и 2009 гг. Назначение реаферона купировало обострения. От лечения кладрибином отказывалась. В 2012 г. диагностирован рак правой почки; оперирована, диагноз: T1N0M0, 1 ст., 2 кл. группа. После еще одного обострения ВКЛ с 2017 г. констатирована ремиссия. Последний визит в июле 2021 г. Жалоб нет; селезенка по УЗИ — в норме. В гемограмме: Нв 132 г/л, тромбоц. 171×10^9/л, лейкоциты — $3{,}91\times10^9$/л; лф 42%, СОЭ 23 мм/час.

Заключение. Таким образом, заболевание ВКЛ у нашей больной по факту длится 20 лет. Беременность на фоне ВКЛ в 2002 г. нормально разрешилась. Реаферон показал свою эффективность. Рак почки, вероятно, возник на фоне иммунодефицита.

Скверчинская Е. А.[1], Букатин А. С.[2,3], Беседина Н. А.[3], Иванов А. С.[4], Миндукшев И. В.[1]

ДОЦЕТАКСЕЛ, НО НЕ ПАКЛИТАКСЕЛ, ИЗМЕНЯЕТ СПОСОБНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ ПРОХОДИТЬ МИКРОКАНАЛЫ, *IN VITRO*

[1]ИЭФБ РАН (СПб), [2]ИАП РАН (СПб), [3]АУ РАН (СПб), [4]СПбПУ

Введение. Доцетаксел (Таксотер) и паклитаксел (Таксол) относятся к группе противоопухолевых препаратов таксанового ряда. Механизм антипролиферативного действия обоих препаратов обусловлен ингибированием деполимеризации микротрубочек, что предотвращает митоз и подавляет рост раковых клеток. Доцетаксел и паклитаксел применяют при химиотерапии солидных опухолей, и оба препарата обладают серьезными побочными эффектами, включая анемию. Эритроциты являются самой многочисленной и самой долгоживущей в циркуляции популяцией клеток крови. Соответственно, в течение курсовой химиотерапии массив эритроцитов с накопленными нарушениями может возрастать. Нарушение деформируемости эритроцитов изменяет параметры транзита микрососудов и капилляров, то есть тех участков, где осуществляется основной газообмен.

Цель работы. Сравнительный анализ действия паклитаксела и доцетаксела на биофизические показатели эритроцитов, *in vitro*.

Материалы и методы. Цельную нормализованную кровь здоровых доноров (RBC $4{,}0\times10^9$/мл; n=9) инкубировали 24 ч с паклитакселом 70 мкг/мл (Paclitaxel-Ebewe, Австрия) и доцетакселом 40 мкг/мл (Camitotic, Румыния), что соответствовало максимальным терапевтическим дозам. Цитологический анализ проводили методом

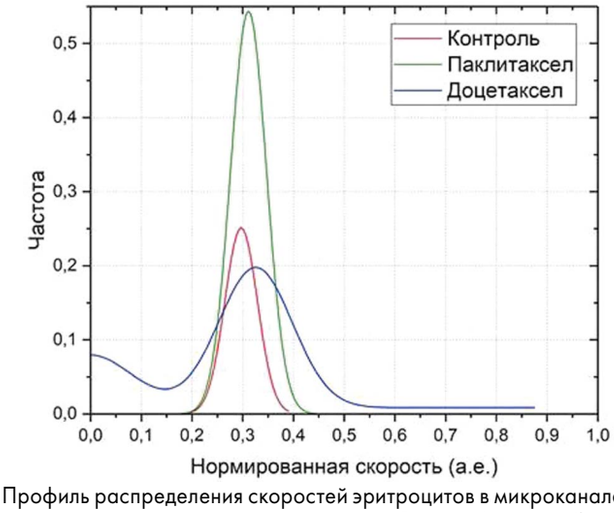


Рис. Профиль распределения скоростей эритроцитов в микроканалах, все скорости нормированы на скорость потока. В видеофайлах обработано 5149 эритроцитов

проточной цитометрии; нарушения деформируемости — методом лазерной дифракции (осмотический тест); микрореологические параметры эритроцитов оценивали по способности проходить микроканалы 2,5x8x200 мкм микрофлюидного устройства. Движение эритроцитов записывалось высокоскоростной камерой, затем проводился анализ изображений с помощью скрипта MATLAB, который фиксировал моменты входа и выхода каждой клетки из микроканала, и вычислялась скорость транзита (алгоритм IDL tracking).

Результаты и обсуждение. По данным проточной цитометрии, действие препаратов снижало активность внутриклеточных эстераз на 15–21% ($p<0,01$; тест с кальцеином-ам) и вызывало повышение уровня аннексин-положительных клеток на 1,3–1,6% ($p<0,03$); без значимых различий между препаратами. Инкубация с таксанами приводила к усилению осмотической ригидности эритроцитов, что говорит о нарушении деформируемости ($p<0,023$). Доцетаксел существенно повышал объем клеток (91,1±6,3 фл vs контроль 83,6±2,4 фл, $p<0,016$), и оба препарата изменяли форму эритроцитов с дискоцитов на сферостоматоциты. Средние значения скоростей прохода эритроцитов по микроканалам практически не различались, но анализ показал, что в контроле и при действии паклитаксела распределение скоростей оставалось нормальным (гауссовым); а доцетаксел вызывал появление второй моды — субпопуляции эритроцитов (13%) с низкой скоростью прохода микроканалов, что может быть обусловлено также действием Cremophor EL в составе доцетаксела.

Заключение. Доцетаксел оказывает более негативное влияние на биофизические параметры эритроцитов по сравнению с паклитакселом. Существенное нарушение транзита эритроцитов, обработанных доцетакселом, по микроканалам должно расцениваться как расстройство микрореологии. Дальнейшее выяснение различий в действии препаратов будет способствовать разработке рекомендаций по минимизации развития анемий при химиотерапии.

Работа выполнена при поддержке РФФИ Стабильность №20-34-70111.

Склянная Е. В., Борт Д. В., Эль-Хатиб М. А.

ВЛИЯНИЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ/ТРОМБОЦИТОЗА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»

Введение. Тромбоцитопения/тромбоцитоз встречаются у пациентов с острым инфарктом миокарда с частотой от 5 до 25%. Наличие тромбоцитопении/тромбоцитоза может быть связано с повышенным риском развития как ишемических осложнений, так и геморрагических. Даже небольшая ТП в любой момент после госпитализации является мощным предиктором нежелательных событий, в т.ч. смерти и увеличения продолжительности госпитализации, по сравнению с пациентами, имеющими нормальный уровень тромбоцитов.

Цель работы. Изучение эффективности тромболитической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне тромбоцитоза/тромбоцитопении.

Материалы и методы. Было обследовано 114 больных в острой фазе инфаркта миокарда. В зависимости от уровня тромбоцитов все пациенты были разделены на 3 группы: 1 — уровень тромбоцитов менее $150x10^9$/л; 2 — уровень тромбоцитов более $400x10^9$/л; 3 — группа контроля. В первые 24 часа после тромболитической терапии всем пациентам выполнялась ургентная коронароангиография. Эффективность тромболитической терапии оценивалась по шкале оценки коронарного кровотока TIMI. Обработку результатов выполняли на персональном компьютере с использованием программы MedStat.

Результаты и обсуждение. В первую группу вошли 16 пациентов с острым инфарктом миокарда и тромбоцитопенией. Степень восстановления кровотока TIMI 3 была зарегистрирована у 3 пациентов (18,75%); TIMI 2 — у 1 (6,25%); TIMI 1 — у 6 (37,5%) и TIMI 0 — у 6 пациентов (37,5%). Во вторую группу вошли 39 пациентов с острым инфарктом миокарда и тромбоцитозом. Кровоток TIMI 3 имел место у 30 пациентов (76,93%); TIMI 2 — у 3 (7,69%); TIMI 1 — у 3 (7,69%) и TIMI 0 — у 3 пациентов (7,69%). В третью группу вошли 59 пациентов с острым инфарктом миокарда и нормальным уровнем тромбоцитов. Восстановление кровотока до TIMI 3 был у 24 пациентов (40,73%); TIMI 2 — у 17 (28,8%); TIMI 1 — у 6 (10,17%) и TIMI 0 — у 12 пациентов (20,3%). Распределение по типу кровотока TIMI достоверно различалось между группами ($p<0,001$). Полное восстановление кровотока достоверно чаще регистрировалось при ОКС на фоне тромбоцитоза, а реже — при ОКС на фоне тромбоцитопении.

Заключение. Эффективность тромболитической терапии у пациентов с ОКС зависит от исходного уровня тромбоцитов у пациента: наиболее эффективна у пациентов с ОКС на фоне тромбоцитоза, наименее — на фоне тромбоцитопении.

Смирнова С. Ю., Моисеева Т. Н., Аль-Ради Л. С., Новикова Д. В., Суборцева И. Н., Двирнык В. Н., Ковригина А. М.

ПРИМЕНЕНИЕ КЛАДРИБИНА У ПАЦИЕНТКИ С АГРЕССИВНЫМ СИСТЕМНЫМ МАСТОЦИТОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Системный мастоцитоз (СМ) — редкое клональное заболевание, характеризующееся аномальной пролиферацией тучных клеток (ТК) в различных органах и тканях. Большинство случаев мастоцитоза являются вялотекущими — кожный мастоцитоз или индолентный СМ. Агрессивные формы СМ (АСМ) чрезвычайно редки, но часто приводят к летальному исходу. Стандартов лечения АСМ на сегодняшний день не существует.

Цель работы. Описание клинического случая лечения пациентки с АСМ.

Материалы и методы. Пациентка А, 1967 г.р., в октябре 2019 г. после в/м введения цефазолина развился отек Квинке. С февраля 2020 г. первый эпизод анафилактической реакции (АР), купирован введением антигистаминных препаратов (Ahi). Далее отмечались приступы АР с частотой 1 р/2 нед., с увеличением частоты приступов до ежедневных без видимого провоцирующего агента, потеря веса 20 кг. При обследовании в сентябре 2020 г.: аллергопробы в норме, серологические маркеры заболеваний соединительной ткани не выявлены, триптаза сыворотки крови 163 нг/л; в костном мозге (КМ) — количество неопластических ТК более 30%, мутация KITD816V не выявлена, BCR/ABL p210 — отрицательный. Установлен диагноз АСМ. Проводилась терапия: метипред (Mpr) с октября 2020 г. по июнь 2021 г., иматиниб (Ima) с ноября 2020 г. по июнь 2021 г., Ahi без выраженного эффекта.

Результаты и обсуждение. При обследовании в июне 2021 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России анемия 90 г/л, тромбоцитопения $130x10^9$/мкл, в КМ 18% ТК, мутация KITD816V, PDGFRa и PDGFRb не выявлены, триптаза сыворотки крови от июня 2021 г. более 200 мкг/л, при гистологическом исследовании КМ — участки гиперклеточности, представленные крупными скоплениями из преимущественно крупных ТК с ядрами неправильной формы, при УЗИ — спленомегалия 160x60 мм, внутрибрюшная лимфаденопатия до 20 мм. Учитывая отсутствие эффекта при применении Ima, Mpr, Ahi в течение более 6 мес., мы выбрали в качестве очередного этапа лечения кладрибин (Cl) в стандартной дозе 0,14 мг/кг/сут № 5 подкожно. С июня 2021 г.

начата терапия Cl. Положительный ответ на проводимую терапию был достигнут уже после 1-го курса — купированы все клинические проявления АСМ. После 2-го курса, по данным контрольного полного обследования, — уменьшение концентрации триптазы до 34 мкг/л и количества ТК в КМ до 3,2%, уменьшение размеров селезенки до 138х50 мм, лимфоузлов до 13 мм. После 4 курсов — дальнейшая положительная динамика: триптаза сыворотки 19 мкг/л, количество ТК в КМ 0,8%, размеры селезенки 130х40 мм, лимфаденопатии нет. К настоящему времени пациентке проведено 5 курсов терапии Cl, переносимость удовлетворительная. После 4-го и 5-го курсов отмечалось развитие нейтропении, в связи с чем просткурсовой период был увеличен.

Заключение. На сегодняшний день нет стандартов лечения СМ, орфанность заболевания не позволяет провести контролируемые исследования, сравнивающие различные подходы к терапии. Выбор наиболее подходящей терапии должен быть обоснован клинической картиной и молекулярными данными. По данным литературы, общий ответ АСМ на терапию Cl составляет около 40–50%. В нашем случае длительность ремиссии будет определена при дальнейшем динамическом наблюдении.

Смольянинова А. К., Габеева Н. Г., Звонков Е. Е.

ДЛИТЕЛЬНАЯ РЕМИССИЯ У ПАЦИЕНТКИ С ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ ПОСЛЕ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Фолликулярная лимфома (ФЛ), одна из самых распространенных индолентных лимфатических опухолей, характеризуется длительной общей выживаемостью (ОВ), превышающей 10–15 лет. Схема R-CHOP\R-B предлагается как стандарт первой линии терапии. В то же время ФЛ характеризуется гетерогенным клиническим течением: 20% больных прогрессируют в течение 24 мес. и в этой группе 5-летняя ОВ не превышает 50% . Аутологичная трансплантация стволовых кроветворных клеток (ауто-ТГСК) не рекомендуется в рутинной практике в первой линии терапии в связи с отсутствием преимуществ в ОВ. Однако пациенты с ФЛ высокого риска РП24 после ауто-ТГСК в первой линии могут получить преимущества и в общей выживаемости. Поиски точных прогностических моделей для индивидуального подбора терапии являются актуальной темой текущих исследований.

Цель работы. Описание нашего первого опыта применения ауто-ТГСК в первой линии у пациентки с ФЛ с факторами неблагоприятного прогноза.

Материалы и методы. Пациентка 45 лет в 2008 году обратила внимание на увеличение периферических лимфоузлов. По результатам обследования был установлен диагноз ФЛ 1–2 градации с поражением всех групп лимфоузлов с формированием конгломератов костного мозга. Лечение на первом этапе включало 4 курса R-CHOP. После 2 курсов ПХТ было достигнуто сокращение размеров опухоли менее чем на 50%, после 4 курсов — на 50–60%, а в костном мозге сохранялось специфическое поражение. В дальнейшем пациентка получила высокодозную консолидацию (2 курса R-DHAP и ауто-ТГСК), после чего была достигнута полная ремиссия опухоли.

Результаты и обсуждение. Срок наблюдения за пациенткой составляет 14 лет: сохраняется полная ремиссия опухоли, в том числе с отсутствием минимальной резидуальной болезни в костном мозге, по данным ПЦР. Развитие поздней токсичности (и в том числе вторых опухолей) у больной не отмечалось.

Заключение. Современные рекомендации для ФЛ в основном рассчитаны на пациентов старшей возрастной группы с индолентным течением заболевания. В то же время для когорты молодых больных, особенно с факторами риска, такими как отсутствие ремиссии после стандартной программы R-CHOP, проведение ауто-ТГСК в первой линии терапии может быть эффективной терапевтической опцией.

Смыкова О. Г.[1], Семенова А. А.[2], Федорова Л. В.[1], Маркелов В. О.[1], Лепик К. В.[1], Кондакова Е. В.[1], Стельмах Л. В.[1], Байков В. В.[1], Михайлова Н. Б.[1], Моисеев И. С.[1], Тумян Г. С.[2], Кулагин А. Д.[1]

ИММУНОТЕРАПИЯ РЕЗИСТЕНТНЫХ И РЕЦИДИВИРУЮЩИХ АГРЕССИВНЫХ В-КЛЕТОЧНЫХ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ: РОССИЙСКОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

[1]НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург, Россия,
[2]ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Введение. Пациенты с резистентными и рецидивирующими В-клеточными неходжкинскими лимфомами (р/р В-НХЛ) имеют крайне неблагоприятный прогноз, а возможности терапевтических опций у данной группы больных ограничены. В опубликованных исследованиях иммуноконъюгат полатузумаб ведотин в комбинации с бендамустином и ритуксимабом (Pola-BR) и биспецифическое моноклональное антитело глофитамаб продемонстрировали высокую эффективность у пациентов с р/р В-НХЛ.

Цель работы. Оценить безопасность и эффективность Pola-BR и глофитамаба в терапии р/р В-НХЛ в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В анализ включено 45 пациентов с р/р В-НХЛ. Терапию Pola-BR получили 37 пациентов с диагнозами: диффузная В-клеточной крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) — 78% (n=29), первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) — 19% (n=7), лимфома серой зоны — 3% (n=1) пациентов. Медиана возраста — 49 (19–69) лет. Медиана количества линий предшествующей терапии — 3 (2–10) линии. Большинство пациентов 76% (n=28) имели первичную химиорезистентность, у 14% (n=5) была ауто-ТГСК и у 10% (n=4) анти-CD19 CAR-T-клеточная терапия до начала Pola-BR. Стадия III–IV была у 89% (n=33) пациентов, ECOG 2–4 у 49% (n=18) пациентов. Терапию глофитамабом получили 15 пациентов с диагнозами: ДВККЛ — 80% (n=12), ПМВКЛ — 13% (n=2), фолликулярная лимфома — 7% (n=1) пациентов. Медиана возраста — 60 (36–68) лет. Медиана количества линий предшествующей терапии — 4 (3–8) линии. Большинство пациентов — 67% (n=10) — имели первичную химиорезистентность, у 20% (n=3) была ауто-ТГСК и у 47% (n=7) Pola-BR до начала терапии глофитамабом. Стадия заболевания III–IV была у 79% (n=73) пациентов, ECOG 2–4 у 27% (n=4) пациентов. Ответ на терапию оценивался с помощью ПЭТ-КТ в соответствии с критериями Lugano 2014.

Результаты и обсуждение. Объективный ответ (ОО) после Pola-BR был достигнут у 59,5% (n=22) пациентов, полный ответ (ПО) у 48,6% (n=18), частичный ответ (ЧО) у 10,8% (n=4) пациентов, при этом у двух (50%) из четырех пациентов с рецидивом после терапии CAR-T-клетками был достигнут полный ответ. При медиане наблюдения 14,1 (6–21,5) мес. однолетняя общая (ОВ) и беспрогрессивная (ВБП) выживаемость составили 52,7 и 36,2% соответственно. Нежелательные явления 3–4-й степени включали в себя анемию (19%), нейтропению (41%) и тромбоцитопению (16%), у 6% пациентов была фебрильная нейтропения, у 2 пациентов, у которых в анамнезе был вирусный гепатит В (ВГВ), отмечалась реактивация ВГВ, случаев периферической нейропатии не наблюдалось. Среди пациентов, получавших глофитамаб, ответ оценивали у 9 пациентов. ОО был достигнут у 66,7% (n=6)

пациентов, ПО у 44,4% (n=4), ЧО у 22,2% (n=2) пациентов. На фоне терапии глофитамабом у 15% пациентов развилась нейтропения 4 ст., у большинства пациентов — 62% — отмечался синдром высвобождения цитокинов (СВЦ) 1–2 ст., СВЦ 3–4 ст. не наблюдался ни у одного пациента.

Заключение. Результаты реальной клинической практики соответствуют опубликованным данным и демонстрируют, что Pola-BR и глофитамаб имеют управляемый профиль токсичности и являются перспективными методами иммунотерапии пациентов с р/р В-НХЛ.

Соколова М. А., Треглазова С. А., Макарик Т. В., Соловьева Т. И., Васильев С. А., Моисеева Т. Н., Кохно А. В.

ТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ Ph-НЕГАТИВНЫМИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ С МУТАЦИЯМИ ГЕНА ASXL1

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Течение Ph-негативных миелопролиферативных заболеваний (МПЗ): истинной полицитемии (ИП), эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ) и первичного миелофиброза (ПМФ) — сопровождается частыми неблагоприятными сосудистыми явлениями, включая тромбозы и кровотечения. Данные состояния могут затрагивать 35–42% пациентов с ИП, 10–30% — ЭТ и 6–12% — ПМФ, особенно пациентов с мутацией V617F гена Jak2. Использование прогностической модели по определению сосудистого риска у больных МПЗ не всегда предотвращает возникновение тромбозов в процессе всего периода наблюдения, несмотря на проводимое антикоагулянтное и циторедуктивное лечение. В связи с этим другие мутации, связанные с миелоидными новообразованиями, могут также представлять интерес как факторы риска тромботических осложнений у больных МПЗ.

Цель работы. Оценка влияния мутаций 12-го экзона гена ASXL1 на риск развитие тромботических событий у больных миелопролиферативными заболеваниями.

Материалы и методы. Исследована когорта из 101 больного с МПЗ с подтвержденным диагнозом по современным критериям ВОЗ (2016 г.). Среди них: 44 больных с ИП, 27 — ЭТ и 30 — ПМФ. Средний возраст пациентов составил 50 лет (от 21 до 65). Мужчин — 36, женщин — 65. Для определения влияния мутаций ASXL1 на развитие тромботических событий была исследована вся когорта МПЗ с использованием метода секвенирования по Сэнгеру.

Результаты и обсуждение. При среднем (медиана) периоде наблюдения 48 месяцев (от 12 до 149) у 31 (30,6%) из 101 пациента до и после постановки диагноза состоялись тромбозы, которые распределились следующим образом: у 18 (40,9%) из 44 больных с ИП, у 9 (33%) из 27 больных с ЭТ и у 4 (13%) из 30 с ПМФ. Среди всех отобранных пациентов (с МПЗ) у 31,6% (32/101) были обнаружены мутации гена ASXL1. Было отмечено, что наличие мутаций гена ASXL1 зависело от возраста для всей группы МПЗ (p=0,04). Присутствие мутаций гена ASXL1 в группе больных ЭТ и ПМФ с тромбозами не отразило какой-либо связи с тромботическими событиями. В группе 44 пациентов с ИП (18 с тромбозами и 26 без тромбозов), сопоставимых по возрасту (медиана возраста в группе ИП: с тромбозами 50 лет; без тромбозов 49 лет), было отмечено, что наличие мутации может оказывать влияние на развитие тромбозов в группе больных ИП. Более углубленный анализ группы пациентов с ИП показал, что мутации гена ASXL1 определялись у 57,1% (8/14) пациентов с ИП с тромбозами по сравнению с 42% (6/14) пациентов с ИП без тромбозов (p=0,034). Исходя из полученных результатов, можно предположить, что наличие мутаций гена ASXL1 увеличивает риск развития тромбозов у больных с ИП, при этом прогностическая ценность данных мутаций должна быть определена в более расширенной когорте пациентов.

Заключение. Таким образом, определение мутаций 12-го экзона гена ASXL1 может иметь большое прогностическое значение для выявления пациентов с высоким риском возникновения тромбозов, особенно у пациентов с истинной полицитемией. Пациентам с миелопролиферативными заболеваниями, возможно, потребуется более тщательное наблюдение, стратификация лечения с целью снижения высоких показателей тромботических событий.

Солдатова Г. С.[1], Поспелова Т. И.[2], Чечерина А. А.[1]

ГИПЕРАММОНИЕМИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

[1]Новосибирский государственный университет, [2]Новосибирский государственный медицинский университет

Введение. Гипераммониемия — избыточное накоплением в крови токсичного продукта обмена вещества — аммиака (NH_3), физиологический уровень которого в организме не превышает 60 Мкм/л. Основной процесс обезвреживания NH_3 происходит в печени, где из него образует не токсичное для организма соединение — мочевина. При нарушении детоксикационной функции печени происходит избыточное накопление NH_3 в крови, проникая через гематоэнцефалический барьер, он оказывает повреждающее действие в отношении астроцитов, что проявляется снижением концентрации внимания, лабильностью поведения, замедлением моторики и речи, нарушением памяти, в совокупности данные проявления носят название «эцефалопатия». Одним из основных методов лечения лимфопролиферативных заболеваний является полихимиотерапия (ПХТ), которая имеет неблагоприятные воздействия не только на опухолевые ткани, но и может приводить к повреждению печени со снижением ее детоксикационной функции с накоплением избыточного количества промежуточных продуктов обмена, в частности аммиака. На сегодняшний день одним из основных препаратов для коррекции уровня гипераммониемии является L-орнитин-L-аспартат (LOLA, Гепа Мерц), который стимулирует уреогенез в печени.

Цель работы. Изучение уровня гипераммониемии у больных лимфомами и клинической эффективности L-орнитина-L-аспартата на этапах ПХТ.

Материалы и методы. Обследовано 48 пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, из них 38 больных с неходжкинскими лимфомами и 10 пациентов — с лимфогранулематозом. I группа — 31 больной, средний возраст 49,4±13,2 года, в качестве сопроводительной терапии во время курса ПХТ принимали LOLA по 3 г 3 раза в день в течение месяца, II группа сравнения — 17 больных, средний возраст 55,7±12,2 года, без терапии LOLA. Эффективность лечения оценивалась спектрофотометрическим методом с определением концентрации иона аммония в капиллярной крови.

Результаты и обсуждение. До начала курса ПХТ у всех больных был зафиксирован повышенный уровень NH_3 крови. Средняя концентрация NH_3 в I группе до начала цитостатической терапии была 121,65±8,76 Мкм/л с приемом LOLA и 130,41±10,86 Мкм/л в группе сравнения. Сразу после завершения курса ПХТ в каждой из групп был вновь зафиксирован повышенный уровень аммиака, при этом в группе с приемом LOLA произошло его незначительное снижение (до 114,45±6,86 Мкм/л), что не было отмечено в группе сравнения, где даже произошло повышение концентрации NH_3 (135,76±11,37 Мкм/л). После окончания приема LOLA в I группе произошло достоверное снижение концентрации NH_3 до 98,97±8,56 Мкм/л (p<0,05) по сравнению с первым обследованием. Во II группе сравнения без сопроводительной терапии через месяц наблюдения также отмечено снижение NH_3 в сопоставлении с обследованием сразу после ПХТ, но достоверной

значимости, как и при сравнении с первым обследованием до начала ПХТ, установлено не было.

Заключение. У пациентов с лимфомами развивается гипераммониемия как до начала ПХТ, так и после ее проведения. Сопроводительная терапия LOLA на курсе ПХТ, продолжение ее в течение месяца после ПХТ позволяет предотвратить прогрессирование гипераммониемии и, как следствие, снизить риск развития энцефалопатии и улучшить качество жизни пациентов.

Соловкова Н. Р., Сараева Н. О.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДАРАТУМУМАБА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак Почета» областная клиническая больница»

Введение. Множественная миелома (ММ), или плазмоклеточная миелома (в редакции ВОЗ 2017 г.) — это В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки (ПК), продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. Заболеваемость ММ составляет приблизительно 1% среди всех злокачественных опухолей и до 10–15% всех опухолей кроветворной и лимфоидной тканей. Болеют преимущественно люди старшей возрастной группы. Средний возраст вновь заболевших — 63,7 года, распространенность заболевания среди населения моложе 40 лет не превышает 2%. В России в 2017 г. заболеваемость ММ составила 7,8 на 100 тыс. населения. В Иркутской области в 2017 году первичная заболеваемость ММ была 4,62 на 100 тыс. населения. В настоящее время имеется большое количество препаратов для лечения множественной миеломы, одним из таких является даратумумаб (моноклональное анти-CD38-антитело).

Цель работы. Оценить эффективность лечения пациентов с множественной миеломой препаратом даратумумаб.

Материалы и методы. Проанализированы данные 17 пациентов в возрасте от 46 до 74 лет, медиана 62,8 года. Их них женщин было 13 человек, мужчин 4 человека. Пациенты получали в качестве противорецидивного лечения третьей и последующих линий терапии препарат даратумумаб в виде монотерапии и в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном.

Результаты и обсуждение. Лечение пациентов проводилось в стандартной дозе 16 мг/кг веса в/в 1 раз в неделю в 1–8-ю недели (всего 8 доз), 1 раз в 2 недели в 9–24-ю недели (всего 8 доз), 1 раз в 4 недели с 25-й недели. Первую группу составили пациенты, получающие даратумумаб в монорежиме (n=10); вторую группу — пациенты, получающие даратумумаб в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном (n=7). В первой группе пациентов после 6 циклов терапии у 3 пациентов (30%) достигнута очень хорошая частичная ремиссия (ОХЧР); стабилизация — у 3 человек (30%); прогрессия заболевания отмечена у 3 человек (30%). У одной пациентки на фоне приема даратумумаба (1-е введение) развилось нежелательное явление (НЯ) в виде острой дыхательной недостаточности, потребовавшее отмены препарата. Во второй группе пациентов, получающих комбинированную терапию, ответ получен у 71,4%. Полная ремиссия достигнута у 1 человека (14,2%); ОХЧР — у 2 пациентов (28,6%); частичная ремиссия — у 2 человек (28,6%); прогрессия заболевания — у 2 больных (28,6%).

Заключение. Таким образом, эффективность лечения во второй группе пациентов, получающих лечение даратумумабом в комбинации с бортезомибом и дексаметазоном, в 2,3 раза выше по сравнению с первой группой пациентов, получающих лечение даратумумабом в монорежиме.

Старикова О. С., Дроков М. Ю., Капранов Н. М., Гальцева И. В., Хамаганова Е. Г., Никифорова К. А., Давыдова Ю. О., Васильева В. А., Михальцова Е. Д., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

РОЛЬ РАЗЛИЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ Т-ХЕЛПЕРОВ В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АЛЛО-ТГСК ПО ПОВОДУ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Хроническая РТПХ (хрРТПХ) — самое частое позднее осложнение алло-ТГСК, являющееся основной причиной снижения показателей безрецидивной выживаемости и качества жизни. Различные популяции Т-хелперов (Th) играют важную роль в патогенезе хрРТПХ.

Цель работы. Исследование и сравнение содержания субпопуляций Th в костном мозге (КМ) и периферической крови (ПК) пациентов с острыми лейкозами после алло-ТГСК.

Материалы и методы. В работе проанализировано 24 пары образцов КМ+ПК от 17 пациентов, страдающих ОЛ (9 — лимфобластным, 8 — миелоидным) и перенесших алло-ТГСК от родственного гаплоидентичного донора (14 пациентов) или неродственного донора (3 пациента). Медиана возраста составила 40 лет (от 20 до 58). У 3 из 17 пациентов констатировано развитие хрРТПХ. Образцы КМ и ПК забирались в контрольные сроки после алло-ТГСК — в работу вошло 13 пар образцов, заготовленных на +90 день после алло-ТГСК, и 11 пар образцов, полученных на +180 день. Анализ производился методом многоцветной проточной цитометрии на приборе «CytoFLEX» (Beckman Coulter) — исследовалась экспрессия CD25, CD3, CD4, CD8, CD45RA, CCR7, CD39, HLA-DR, TIGIT, PD-1, CD45RA, CD197, CD226, CXCR3, CCR6, CCR4, CCR10, CXCR3, CXCR5. На основании чего выделялись популяции Th 1 типа, Th 17 типа, Th 17.1 типа, Th 2 типа, Th22 типа, Th 3 типа (Т-регуляторные клетки), Т-фолликулярные хелперы (Tfh), а также Tfh-Th1-подобного фенотипа, Tfh-Th17-подобного фенотипа, Tfh-Th17.1-подобного фенотипа (Tfh_Th17.1), Tfh-Th2-подобного фенотипа.

Результаты и обсуждение. На +180 день после алло-ТГСК в ПК пациентов, страдающих хрРТПХ, выявлено статистически значимо меньшее относительное содержание Tfh (0,069%), чем у пациентов без признаков хрРТПХ (0,171%) (p=0,048). А также значимо меньшее относительное содержание Tfh_Th17 (у пациентов с хрРТПХ — 0,008%, без хрРТПХ — 0,039%, p=0,028).

Заключение. Tfh участвуют в формировании герминальных центров в фолликулах периферических лимфоидных органов, где способствуют пролиферации и дифференцировке В-лимфоцитов (в том числе формированию В-клеток памяти), созреванию аффинности антител, переключению изотипов иммуноглобулинов. Вероятно, этот процесс нарушается при развитии хрРТПХ. Этот вопрос представляется нам крайне интересным и требует дальнейшего изучения на большей выборке.

Старикова О. С., Дроков М. Ю., Капранов Н. М., Гальцева И. В., Хамаганова Е. Г., Никифорова К. А., Давыдова Ю. О., Васильева В. А., Кузьмина Л. А., Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.

СРАВНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК В КОСТНОМ МОЗГЕ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АЛЛО-ТГСК ПО ПОВОДУ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Ряд исследований демонстрирует, что в физиологических условиях количество Т-регуляторных клеток (Treg) в костном мозге (КМ) превосходит их число в периферической крови (ПК), что обусловлено более сильной экспрессией в КМ функционального фактора стромального происхождения (CXCL12) — лиганда для CXCR4, обеспечивающего хемотаксис Treg в КМ. Есть работы, показывающие более высокое содержание Treg в КМ больных острыми лейкозами (ОЛ) до выполнения алло-ТГСК, чем у пациентов, страдающих другими онкологическими заболеваниями. Также при сравнении субпопуляций Treg в КМ и ПК детей, страдающих ОЛ, было продемонстрировано большее количество Treg памяти в КМ, чем в ПК.

Цель работы. Исследование и сравнение содержания Treg в КМ и ПК пациентов с острыми лейкозами (ОЛ) после алло-ТГСК.

Материалы и методы. В работе проанализировано 24 пары образцов КМ+ПК от 17 пациентов, страдающих ОЛ (9 — лимфобластным, 8 — миелоидным) и перенесших алло-ТГСК от родственного гаплоидентичного донора (14 пациентов) или неродственного донора (3 пациента). Медиана возраста составила 40 лет (от 20 до 58). Образцы КМ и ПК забирались в контрольные сроки после алло-ТГСК — в работу вошло 13 пар образцов, заготовленных на +90 день после алло-ТГСК, и 11 пар образцов, полученных на +180 день. Анализ производился методом многоцветной проточной цитометрии на приборе «CytoFLEX» (Beckman Coulter). Исследовалась экспрессия CD25, CD3, CD4, CD8, CD45RA, CCR7, CD39, HLA-DR, TIGIT, PD-1, CD45RA, CD197, CD226, CXCR3, CCR6, CCR4, CCR10, CXCR3, CXCR5, — на основании чего выделялась популяция Treg, субпопуляции Treg фенотипа, подобного Т-хелперам — 1 типа, 2 типа, 17 типа, 17.1 типа и 22 типа, а также субпопуляции Treg по степени зрелости: наивные, центральной памяти (CM), транзиторной памяти, эффекторной памяти и терминальные эффекторы.

Результаты и обсуждение. У пациентов на +90 день после алло-ТСГК выявлено большее относительное содержание Treg фенотипа CM в ПК (0,077%) в сравнении с КМ (0,034%) (p=0,017). Статистически значимых различий в содержании других исследуемых популяций не выявлено.

Заключение. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что после выполнения алло-ТГСК различия между содержанием Treg в КМ и ПК нивелируются, что может обусловливать реализацию реакции «трансплантат против лейкоза». Этот вопрос представляется нам крайне интересным и требует дальнейшего изучения на большей выборке.

Старкова О. Г., Тихомиров Д. С., Овчинникова Е. Н., Солдатова Т. А., Туполева Т. А., Гапонова Т. В.

РОСТ ИММУННОЙ ПРОСЛОЙКИ ДОНОРОВ КРОВИ К COVID-19, ИММУНИЗИРОВАННЫХ В РЕЗУЛЬТАТЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ ЛИБО ВАКЦИНАЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Новая коронавирусная инфекция, впервые выявленная в конце 2019 г. в городе Ухань, стала причиной пандемии, объявленной ВОЗ 11 марта 2020 г., охватившей не менее 188 стран. Высокая смертность среди людей с хроническими заболеваниями, большой процент тяжелых форм и неустановленное число бессимптомных носителей стали причиной высокой нагрузки на систему здравоохранения в целом и на службу переливания крови в частности.

Цель работы. Оценить динамику нарастания гуморального иммунного ответа у безвозмездных доноров крови и ее компонентов.

Материалы и методы. Включены результаты тестирования 12 314 образцов крови доноров, прошедших донацию в период с 29 апреля 2020 г. по 8 апреля 2021 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Тестирование проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов «SARS-CoV-2-IgG-ИФА» производства НМИЦ гематологии, ООО «ХЕМА» Россия.

Результаты и обсуждение. За период наблюдения частота выявления антител к коронавирусу выросла с 8,52% в начале тестирования до 58,09% в конце изучаемого периода. Для оценки роста иммунной прослойки среди доноров были проанализированы двухнедельные периоды времени (с учетом выходных дней). Такой подход позволяет избежать учета одного и того же донора дважды, а количество донаций совпадает с количеством обследованных лиц (рис. 1). На диаграмме можно выделить 2 временных периода (май – ноябрь 2020 г. и ноябрь 2020 г. – апрель 2021 г.), в которых частота выявления противовирусных антител и скорость их прироста у доноров достоверно отличается: в первом периоде частота выявления антител колеблется в пределах 15%

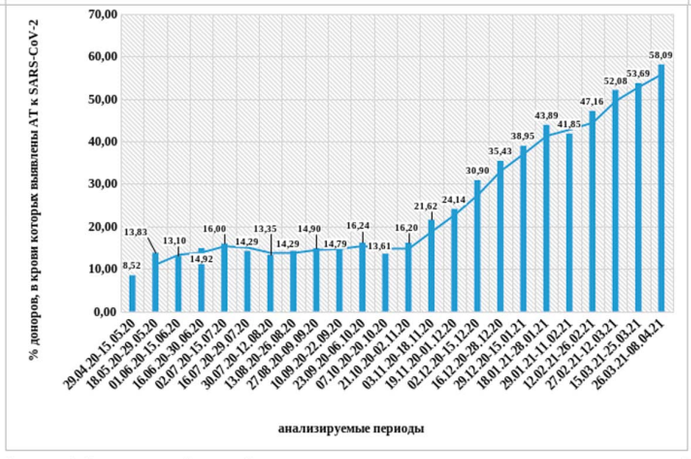


Рисунок 1. Рост иммунной прослойки доноров крови и ее компонентов в результате перенесенной инфекции, либо специфической иммунизации.

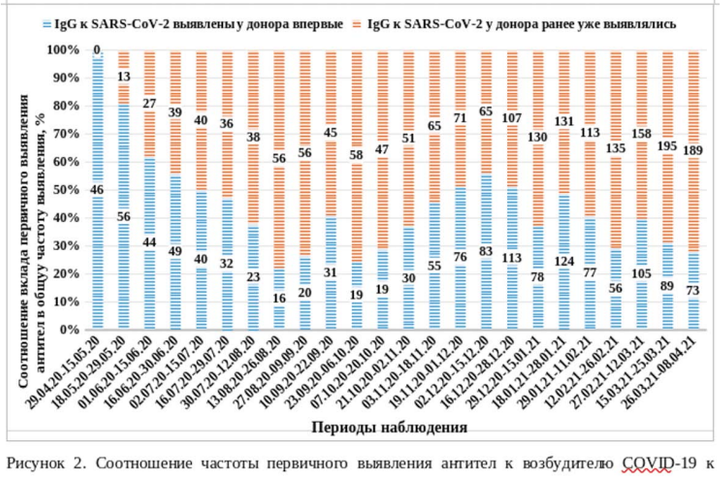


Рисунок 2. Соотношение частоты первичного выявления антител к возбудителю COVID-19 к частоте выявления лиц, ранее позитивных по антителам

(от 13,1% начиная со второго периода и до 16,00%), а во втором — устойчиво растет с 16,20 до 58,09%. Вероятнее всего, это связано как с началом второй волны распространения инфекции с ноября 2020 г., так и с началом активной кампании по массовой вакцинации среди населения, начатой в декабре 2020 г. Для оценки истинной скорости нарастания иммунной прослойки был проанализирован вклад первичного выявления анти-SARS IgG у доноров в общую частоту детекции противовирусных антител. Данные представлены на рисунке 2. На диаграмме видно, что такой вклад сильно колеблется в течение изучаемого периода. Тем не менее анализ этих колебаний демонстрирует очевидное наличие связи как с эпидемиологической обстановкой в Москве и России, так и с массовой вакцинацией среди населения.

Заключение. Показана сильная корреляция между эпидемиологической обстановкой и ростом частоты выявления противовирусных антител у доноров. Полученные данные однозначно указывают на необходимость дальнейшего мониторинга среди донорского контингента. Иммунная прослойка населения России растет с каждым днем. И, возможно, в скором времени это приведет к снижению числа вновь инфицированных и заболевших в тяжелой форме, а также к уменьшению нагрузки на систему здравоохранения.

Старцев А. А., Соловьев М. В., Двирнык В. Н., Панасенко М. Н., Фирсова М. В., Макунина Э. А., Абакумова А. В., Мамаева Е. А., Менделеева Л. П.

СОПОСТАВЛЕНИЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПАРАМЕТРОВ И КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИРКУЛИРУЮЩЕГО БЕЛКА ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА SLAMF7 У БОЛЬНЫХ ММ В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. SLAMF7 (Signaling lymphocytic activation molecule factor — CD319), мембранный белок семейства сигнальных лимфоцитарных молекул активации, в норме экспрессируется на иммунных клетках, на опухолевых плазматических клетках экспрессия SLAMF7 усиливается. Поверхностный домен SLAMF7 расщепляется ферментами, и его растворимая часть циркулирует в крови и может быть обнаружена в сыворотке методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). В исследованиях было показано, что растворенный белок SLAMF7 определялся у больных ММ, но не у здоровых доноров и пациентов с моноклональной гаммапатией неопределенного значения. Однако патофизиологическая роль циркулирующего белка SLAMF7 и взаимосвязь с клинико-диагностическими характеристиками у больных ММ изучены недостаточно.

Цель работы. Оценить концентрацию растворенного SLAMF7 у больных ММ в дебюте заболевания.

Материалы и методы. В проспективное исследование с июня по сентябрь 2021 г. включено 18 больных ММ (8 женщин, 10 мужчин) в возрасте от 26 до 70 лет (медиана 54) с впервые диагностированной ММ. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями Международной рабочей группы по изучению множественной миеломы 2014 г. (IMWG 2014 г.). Стадия заболевания по системе ISS в момент диагностики была расценена как I у 8 больных (45%), II — у 5 (27,5%), III — в 5 случаях (27,5%). По системе R-ISS: I ст. — 5 больных (27,5%), II ст. — 5 (27,5%), III ст. — 6 (34%), в 2 случаях (11%) — определить невозможно. Концентрация растворенного SLAMF7 в сыворотке оценивалась методом ИФА. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы SPSS.

Результаты и обсуждение. Циркулирующий белок SLAMF7 детектировали в сыворотке крови у 39% больных (n=7) в диапазоне значений от 1,14 до 5,43 нг/мл (медиана 2,8), в 61% (n=11) случаев растворимый SLAMF7 не обнаружен. Проведено сопоставление клинико-лабораторных параметров и детекции растворенного SLAMF7 у больных ММ в дебюте заболевания (таблица). При обнаружении растворенного SLAMF7 в сыворотке крови выявлялись следующие статистически значимые ($p<0,05$) зависимости — у больных из группы детектируемой концентрации растворенного белка SLAMF7 чаще выявлялась анемия ($p=0,023$), высокие показатели азотемии ($p=0,001$), отмечалась повышенная активность ЛДГ ($p=0,027$), увеличивалась концентрация вовлеченных СЛЦ ($p=0,004$), и концентрация β2-микроглобулина ($p=0,006$), а при цитологическом исследовании костного мозга процент плазматических клеток был выше, что отражает активность опухолевого процесса. Проведенный корреляционный анализ в группе больных с циркулирующим SLAMF7 показал, что при нарастании концентрации растворенного SLAMF7 повышается активность ЛДГ (0,55, $p=0,029$), увеличивается концентрация вовлеченных СЛЦ (0,65, $p=0,018$) и снижается концентрация гемоглобина (-0,76, $p=0,009$).

Заключение. Свободно циркулирующий растворенный белок SLAMF7 детектируется в дебюте заболевания у 39% больных ММ. Выявлена взаимосвязь между циркуляцией растворенного белка SLAMF7 и активностью опухолевого процесса в дебюте ММ.

Таблица. Сопоставление клинико-лабораторных параметров и концентрации растворенного SLAMF7 у больных ММ в дебюте заболевания

Параметры	Клинико-лабораторные показатели в зависимости от наличия растворенного SLAMF7 в крови (медиана, разброс значений)		P-значение
	Не обнаружен (n=11)	Обнаружен (n=7)	
Возраст	53	55	0,999
Пол (м/ж)	6/5	3/3	NS
DS (II/III)	1/10	1/6	0,161
DS подстадия (A/B)	9/2	4/3	NS
ISS (I/II/III)	5/4/2	3/1/3	0,294
R-ISS (I/II/III/неизвестно)	3/2/3/3	2/2/3/0	0,216
Гемоглобин (г/л)	119 (73–141)	98 (76–146)	0,023
Лейкоциты (x10⁹/л)	5,93 (4,2–8)	7,71 (3,15–11,3)	0,101
Тромбоциты (x10⁹/л)	215 (101–339)	201 (123–337)	0,142
Концентрация общего белка (г/л)	99,5 (79–150)	79,9 (57–110)	0,354
Концентрация общего кальция (ммоль/л)	2,35 (1,23–2,62)	2,6 (2,23–2,76)	0,711
Концентрация креатинина (мкмоль/л)	80 (52–260)	87,5 (45–399)	0,001
Концентрация альбумина (г/л)	39 (22,9–44)	41,8 (33–47,2)	0,325
Активность ЛДГ (Е/л)	150 (118–269)	217 (173–519)	0,027
β2-микроглобулин (мг/л)	2,77 (1,73–3,74)	3,8 (1,73–38,8)	0,006
М-градиент (г/л)	35,7 (2,6–82,7)	15,2 (0–40,8)	0,044
Концентрация вовлеченной СЛЦ (мг/л)	63 (25–6475)	436 (26–354500)	0,004
Экскреция белка Бенс-Джонса (г/сут)	0,1 (0–4,4)	0,7 (0–2,6)	0,110
Плазматические клетки в миелограмме (%)	11,6 (1–46,8)	20,8 (0,4–50)	0,006
Цитогенетические аномалии высокого риска (+/-/неизвестно)	4/4/3	2/5/0	NS
Костные плазмоцитомы (+/-)	8/3	5/2	0,906
Экстрамедуллярные плазмоцитомы (+/-)	2/9	1/6	0,566

Степанова В. Н., Маслова О. Б., Шукман С. А.

ДИНАМИКА ЗАГОТОВКИ КОНЦЕНТРАТА ТРОМБОЦИТОВ С 2019 ПО 2021 ГОД С УЧЕТОМ ИЗМЕНИВШИХСЯ ПОТРЕБНОСТЕЙ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ ИНФЕКЦИИ COVID-19

ГБУЗ СОКСПК

Введение. Задача учреждений службы крови — бесперебойное, с учетом потребностей медицинских организаций, обеспечение качественными, безопасными и эффективными компонентами донорской крови, в том числе и концентратом

тромбоцитов. Основными потребителями КТ в Самарской области являлись гематологические и онкологические отделения больниц, которые периодически перепрофилировали свои койки с учетом эпидемиологической ситуации в городе. Соответственно менялась потребность в трансфузиях и заготовке донорских тромбоцитов.

Цель работы. Анализ опыта работы ГБУЗ «СОКСПК» за период с 2019 по 2021 г. в связи с потребностями медицинских организаций города и области в трансфузиях КТ.

Материалы и методы. На ГБУЗ СОКСПК используются несколько технологий приготовления тромбоцитов: аппаратный аферез тромбоцитов, пулирование тромбоцитов из ЛТС, концентрат тромбоцитов из единицы крови. Для обеспечения качества и безопасности КТ используются методы: фильтрационная элиминация лейкоцитов; использование взвешивающих растворов; редукция патогенов и аллогенных лейкоцитов в КТ на аппарате Intercept. Изучена динамика изменений структуры показателей заготовки тромбоконцентрата. 2019 год: 859 процедур тромбоцитофереза, заготовлено 1707 доз КТ (в том числе полученный методом афереза патогенредуцированный — 24 дозы) и 2403 дозы из единицы крови; 2020 год: 869 процедур тромбоцитофереза, заготовлено 1751 доза КТ (в том числе: полученный методом афереза в плазме 1375 доз, полученный методом афереза в добавочном растворе SSP — 376 доз) и 856 доз из единицы крови; 10 месяцев 2021 года: 535 процедур тромбоцитофереза, заготовлено 1275 доз КТ (в том числе: полученный методом афереза в плазме 80 доз, полученный методом афереза в добавочном растворе SSP — 1051 доза, полученный методом афереза патогенредуцированный — 144 дозы), КТ из единицы крови пулированный в добавочном растворе — 99 доз, КТ из единицы крови пулированный патогенредуцированный — 238 доз и тромбоциты из единицы крови — 171 доза.

Результаты и обсуждение. В 2020–2021 гг. в условиях пандемии инфекции COVID-19 потребность медицинских организаций в трансфузиях КТ практически не изменилась. Плановые заявки медицинских организаций обеспечиваются за счет КТ, заготовленного методом афереза или из единицы крови пулированного в добавочном растворе, с дополнительным проведением инактивации. На случай экстренных заявок в ночное время в выходные и праздничные дни используется пулированный КТ.

Заключение. С 2021 года в службе крови Самарской области принципиально изменился подход к заготовке КТ с помощью современных технологий. Освоен и внедрен метод заготовки пулированных тромбоцитов. Заготовка производится на добавочном растворе SSP+, что позволяет улучшать сохранность тромбоцитов, снижает риск аллергических реакций и уменьшает титр анти-АВО и других антител. Растет количество патогенредуцированных доз КТ, но экономическая целесообразность этого метода не позволяет использовать его на постоянной основе. Заготовка тромбоцитов из единицы крови с мая 2021 года не производится.

Столяр М. А.[1], Тимерман А. Д.[2]

УРОВЕНЬ МИКРОРНК MIR-155 В ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ ЗАВИСИТ ОТ УРОВНЯ ЛИМФОЦИТОВ

[1]Красноярский филиал ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет»

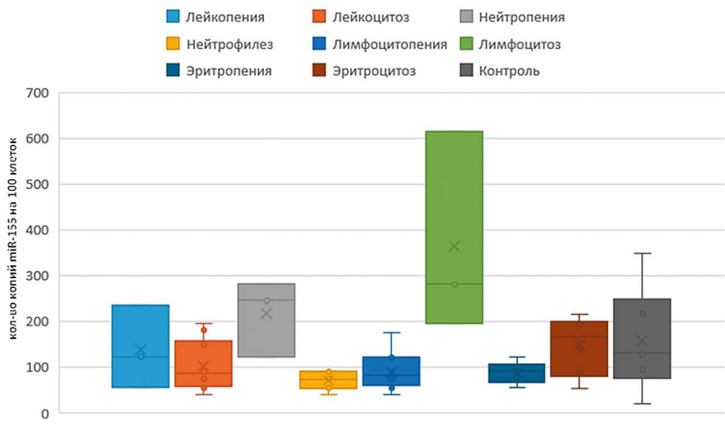
Введение. МикроРНК miR-155 участвует в регуляции процессов кроветворения и играет важную роль в формировании клеточного иммунитета за счет вовлечения в дифференцировку Th1- и Th2-клеток. МикроРНК miR-155 экспрессируется как в лимфоидных, так и в миелоидных клетках. Ранее было показано, что miR-155 вовлечена в патогенез ХЛЛ, ОМЛ, ХЛЛ и лимфом, описаны изменения ее уровня в плазме крови и мононуклеарной фракции, однако остается неясным, какие клетки являются основными источниками miR-155 при тестировании проб цельной крови.

Цель работы. Определить зависимость уровня микроРНК в крови от соотношения основных клеточных элементов.

Материалы и методы. В исследование были включены обезличенные пробы крови 25 пациентов с патологической гемограммой, из которых 11 проб преимущественно с лейкоцитозом (Me=13,65×10^9 кл/л), 3 с лейкопенией (Me=2,7×10^9 кл/л), 8 с нейтрофилезом (Me=13,44×10^9 кл/л), 3 с нейтропенией (Me=1,67×10^9 кл/л), 3 с лифоцитозом (Me=3,1×10^9 кл/л), 12 с лимфоцитопенией (Me=0,7×10^9 кл/л), 6 с эритропенией (Me=3,17×10^{12} кл/л) и 6 эритроцитозом (Me=5,23×10^{12} кл/л), а также 6 проб крови здоровых добровольцев. Выделение микроРНК осуществлялось методом фенол-хлороформной экстракции, определение уровня miR-155 производилось методом ПЦР в реальном времени на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad) с использованием тест-системы, разработанной в Красноярском филиале ФГБУ «НМИЦ гематологии». Результаты были пересчитаны из пороговых циклов ПЦР (Ct) в количество копий молекул микроРНК miR-155 в соответствии с калибровочным графиком и нормированы (число копий на 100 клеток). Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась непараметрическим критерием Манна – Уитни.

Результаты и обсуждение. Выявлено увеличение микроРНК miR-155 у пациентов с лимфоцитозом и с нейтропенией. Лимфопения и нейтрофилез, напротив, характеризовались сниженным уровнем miR-155 (рис.). Также было показано, что уровень miR-155 в общей фракции лейкоцитов прямо коррелирует с количеством лимфоцитов. Значимых различий по уровню miR-155 между пациентами с эритроцитозом и эритропенией обнаружено не было.

Заключение. Результаты исследования демонстрируют, что основным источником микроРНК miR-155 в пробах цельной крови является лимфоцитарная фракция клеток. Интерпретация результатов исследования диагностической эффективности уровня экспрессии miR-155 в пробах крови должна учитывать различия количества лимфоцитов в сравниваемых группах.



Студёнов Г. В., Воронцова Н. А., Сенникова Ж. В., Попов А. А., Уварова Е. Е., Клычбаев Т. С., Гаджиева Р. А.

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА ТРАНСФУЗИЙ КОМПОНЕНТОВ КРОВИ В АКУШЕРСКОМ СТАЦИОНАРЕ III А УРОВНЯ

ГАУЗ «Оренбургская областная клиническая больница № 2»

Введение. Переливание компонентов крови — ответственная операция трансплантации. Показания к переливанию крови должны быть строго обоснованы. У реципиента возможно развитие различных реакций и осложнений.

Цель работы. Оценить практику переливания крови и ее компонентов в акушерском стационаре в современных условиях.

Материалы и методы. В работе представлен анализ всех случаев переливания препаратов крови за 9 месяцев 2021 года в Областном перинатальном центре ГАУЗ «ООКБ № 2».

Результаты и обсуждение. Основной объем проводимых трансфузий в акушерском стационаре приходится на беременных, рожениц и родильниц. За данный период родоразрешены 4444 беременные. Трансфузия препаратов крови по различным показаниям выполнена 109 пациенткам (2,5% от общего числа родов). Из них в 30% случаев потребовалась повторная трансфузия. Всего было перелито 66 218 мл ЭВУЛТ 98 (92%) женщинам. 47 940 мл СЗП 53 (48,6%) пациенткам, 120 доз криопреципитата 15 (14%) роженицам, 10 ЕД тромбоконцентрата в 2 (14,8%) случаях. Переливание препаратов крови проводилось в плановом и экстренном порядке. В отделении акушерской патологии беременности 8 беременным проведено плановое переливание ЭВУЛТ по поводу тяжелой анемии накануне родоразрешения, одной беременной переливание ЭВУЛТ проводилось трижды в связи с тяжелой гемолитической анемией. Еще одной беременной, по поводу коагулопатии неясного генеза, трижды проведено переливание СЗП перед родоразрешением. К сожалению, акушерская практика зачастую требует внеплановых лечебных мероприятий. Показаниями для переливания в экстренном порядке были:

— для эритроцитсодержащих препаратов — в 52 случаях (53%) анемия тяжелой степени, в 46 (47%) — массивная кровопотеря;

— для СЗП — массивное кровотечение у 39 (83%) женщин и ДВС-синдром у 14 пациенток (18%);

— для криопреципитата — массивное кровотечение у 15 родильниц;

— для концентрата тромбоцитов — исходная тяжелая тромбоцитопения у двух рожениц (1,8%).

Объем кровопотери в родах, риски кровотечения и вероятность гемотрансфузий напрямую коррелирует со способом родоразрешения. Среди тех, кому проводилась гемотрансфузия, 49 пациенток (45%) родоразрешены через естественные родовые пути, у 60 (55%) проведена операция кесарева сечения (в плановом порядке — 36%, в экстренном порядке — 64%). Объем кровопотери во время операции составил от 480 до 3000 мл. При развитии массивного кровотечении у 20 пациенток переливание препаратов крови проводилось в условиях нарастания объема кровопотери и вынужденного расширения объема операции: перевязка маточных и яичниковых сосудов, наложение компрессионных швов, удаление матки. В послеродовом отделении в позднем послеродовом периоде переливание ЭВУЛТ было проведено 13 родильницам по поводу тяжелой анемии в общем объеме 7235 мл. Из них было 5 послеоперационных пациенток с исходной анемией и интраоперационной кровопотерей от 500–1100 мл.

Заключение. В практике врача — акушера-гинеколога переливание препаратов крови по-прежнему остается незаменимым средством спасения жизни женщин при массивных акушерских кровотечениях. Экстренные ситуации требуют безотлагательных решений по переливанию различных компонентов.

Суборцева И. Н.[1], Меликян А. Л.[1], Чабаева Ю. А.[1], Куликов С. М.[1], Меньшакова С. Н.[2], Новоселов К. П.[3], Сычева Т. М.[4], Сендерова О. М.[5], Касимова Т. Ю.[6], Мясников А. А.[7], Костылева М. Б.[8], Андреевская Е. А.[9], Саврилова А. М.[10], Королева Е. В.[2], Васильева А. С.[3], Князева Е. А.[3], Степочкин И. С.[3], Полевая В. П.[4], Лагута В. С.[7], Паровичникова Е. Н.[1]

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГИСТРА БОЛЬНЫХ МИЕЛОФИБРОЗОМ И ИСТИННОЙ ПОЛИЦИТЕМИЕЙ С КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫМИ СИМПТОМАМИ В УСЛОВИЯХ РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В РФ

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ГБУЗ Тверской области «ОКБ», [3]ГОБУЗ «Новгородская областная клиническая больница», [4]ГБУЗ АО Александро-Мариинская областная клиническая больница № 1, [5]ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», [6]ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, [7]ГБУЗ РК «РБ им. В.А. Баранова», [8]БУЗ УР «Первая Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», [9]ГУЗ «ККБ», г. Чита, [10]ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»

Введение. Миелопролиферативные новообразования (МПН) характеризуются наличием конституциональных симптомов, высоким риском тромбозов и возможной трансформацией в острый миелоидный лейкоз. Наличие конституциональных симптомов является неблагоприятным прогностическим фактором, который включен в прогностические шкалы по определению ожидаемой общей выживаемости больных миелофиброзом (МФ) (IPSS, DIPSS, DIPSS+). Методы лечения МПН направлены на профилактику развития угрожающих жизни осложнений (например, тромбоза), и выбор терапевтической тактики основан на оценке риска тромботических осложнений в случае истинной полицитемии (ИП), определении ожидаемой продолжительности жизни в случае первичного миелофиброза (ПМФ). При выборе метода лечения необходимо учитывать не только детальную оценку прогноза, риск сосудистых осложнений, но и выраженность конституциональных симптомов, наличие спленомегалии. В Российской Федерации недостаточно данных относительно тяжести и проявлений конституциональных симптомов, а также по оценке эффективности терапии МПН.

Цель работы. Описать терапевтические методы, применяемые для контроля заболевания у пациентов с МФ и ИП, а также описать проявления и тяжесть симптомов заболевания в рамках стандартной клинической практики.

Материалы и методы. В исследовании принимают участие 44 центра в РФ. С декабря 2020 г. по сентябрь 2021 г. в регистр включено 435 пациентов с МПН: МФ — 207, ИП — 206, диагноз не указан — 22 случая. В группе больных МФ: ранняя стадия ПМФ — 44%, фиброзная стадия ПМФ 40%, пост-ИП МФ 13%, пост-ЭТ МФ 3%. Во всей группе диагноз установлен до 2001 г. в 2,7% случаев, с 2001 по 2008 г. — 3,8%, с 2008 по 2017 г. — 47,0%, после 2017 г. — 46,5%.

Результаты и обсуждение. Соотношение мужчины:женщины у больных МФ 1:2 (68:139), у больных ИП 1:1,8 (72:134). На момент установления диагноза медиана возраста больных МФ 53 года (51 — 51 год), ИП 54 года (52–58 лет). Группа риска больных ИП согласно шкале Marchioli определена как низкий в 51% случаев, промежуточный — 39%, высокий — 10%. Группа риска больных МФ согласно индексу IPSS определена как низкий — 24%, промежуточный-1 — 34%, промежуточный-2 — 26%, высокий — 16%; согласно прогностическому индексу DIPSS низкий — 25%, промежуточный-1 — 47%, промежуточный-2 — 23%, высокий — 5%. Прогноз по индексу DIPSS+ определялся только у 32 пациентов, кому было выполнено цитогенетическое исследование. Распределение по группам риска: низкий — 19%, промежуточный-1 — 16%, промежуточный-2 — 31%, высокий — 34%. Информация о проводимой терапии первой линии доступна только для 107 пациентов: терапию гидроксикарбамидом получали 84,12%, препараты рекомбинантного интерферона альфа-2b — 3,74%, пегилированный интерферон альфа-2a — 0,93%, бусульфан — 0,93%, руксолитиниб — 9,35%, другие препараты — 0,93%.

Заключение. В настоящее время получены предварительные данные. Дальнейшее формирование регистра позволит структурировать накопленную информацию. Ожидается, что анализ собранной информации позволит оптимизировать тактику ведения больных ИП, МФ с конституциональными симптомами.

При поддержке «Новартис».

Судницына Ю. С.[1], Скверчинская Е. А.[2], Ружникова Т. О.[2], Зубина И. М.[3], Суглобова Е. Д.[3], Миндукшев И. В.[2], Борисов Ю. А.[3]

V СТАДИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК АССОЦИИРОВАНА С МУЛЬТИФАКТОРНЫМ СНИЖЕНИЕМ ДЕФОРМИРУЕМОСТИ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭРИТРОЦИТОВ

[1]ЦТП ФХФ РАН, [2]ИЭФБ РАН, [3]ПСПГМУ им. ак. И.П. Павлова

Введение. В условиях уремии в эритроцитах наблюдаются такие структурные и функциональные нарушения, как сниженная антиоксидантная активность, повышенная адгезионная способность к эндотелию, нарушение асимметрии бислоя и белкового состава мембраны, т.е. факторы, потенциально дестабилизирующие выполнение основной газотранспортной функции эритроцитов и приводящие в том числе к преждевременной элиминации клеток или внутрисосудистому гемолизу и, опосредованно, к развитию и усугублению нефрогенной анемии. Однако механизмы развития перечисленных нарушений исследованы не в полной мере. Детальное изучение свойств эритроцитов и механизмов воздействия на них травмирующих факторов имеет большое значение для коррекции схем лечения анемий различной этиологии.

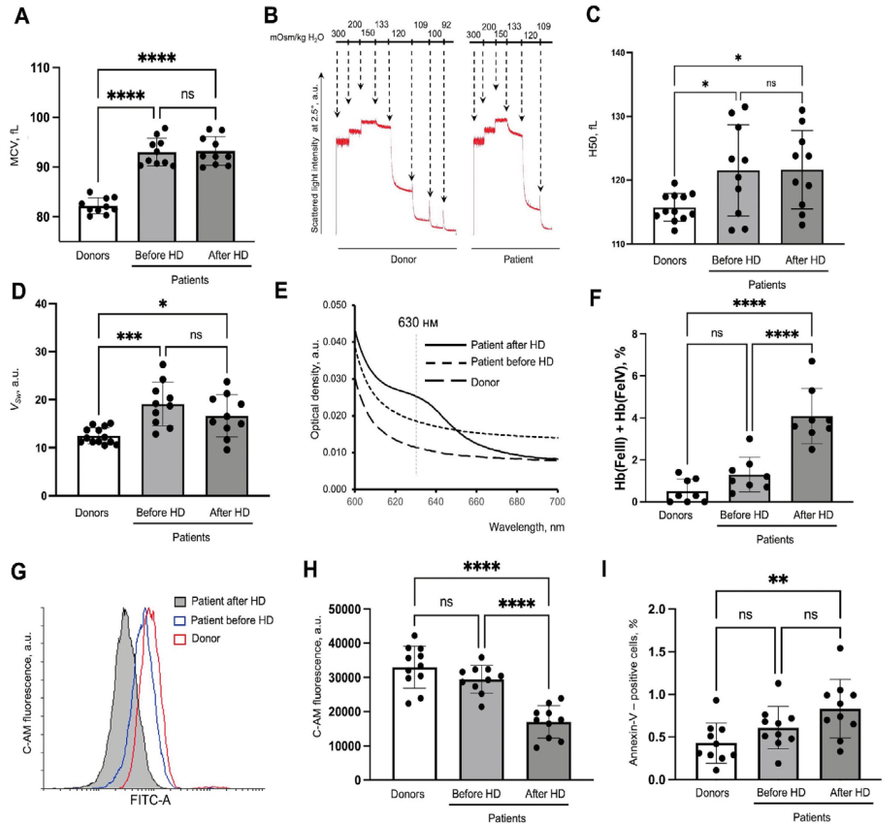
Цель работы. Охарактеризовать биофизические и функциональные изменения эритроцитов в условиях хронической болезни почек V стадии (ХБП V) и экстракорпорального гемодиализа (ГД).

Материалы и методы. Методами лазерной дифракции, проточной цитометрии и спектрофотометрии были исследованы влияние ХБП V и сеанса 4-часового ГД на деформационные (осмотическая и аммонийная резистентность, ОРЭ и АРЭ) и функциональные (активность внутриклеточных эстераз; экстернализация фосфатидилсерина, ФС; состояние гемоглобина, Hb) показатели эритроцитов пациентов в сравнении с эритроцитами здоровых доноров.

Результаты и обсуждение. 1. Уремическая интоксикация и постоянное нахождение эритроцитов в окружении гиперосмолярной плазмы, а не сам сеанс ГД вызывают нарушение деформационных характеристик эритроцитов, отчасти приводящее к анемическому синдрому. Несмотря на циклическое нахождение в гиперосмоляльном окружении, средний объем эритроцитов пациентов (до и после сеанса ГД) был на 13% выше в сравнении с донорами (рис. A). Эритроциты пациентов (до и после ГД) были менее осмотически резистентны по сравнению с клетками доноров (рис. B, C). Снижение ОРЭ может быть вызвано макроцитарной анемией в условиях циклической гиперосмоляльности плазмы и, вероятно, является причиной выявленного повышенного содержания свободного Hb в плазме пациентов. Аммонийный стресс-тест показал, что параметр, характеризующий функцию белка полосы 3 — скорость увеличения объема (V sw), у пациентов был значимо выше, чем у здоровых доноров (рис. D). По-видимому, уремия дестабилизирует функцию этого белка. 2. Сеанс ГД приводит к возникновению маркерных признаков апоптоза, ассоциированного со слабым окислительным стрессом. В эритроцитах пациентов (после ГД vs. до ГД) было отмечено повышенное образование феррильных форм Hb (рис. E, F), повышение экстернализации ФС (рис. I) и впервые показано снижение эстеразной активности (рис. G, H), вызванное сеансом ГД. Выявленные изменения, вероятно, играют важную роль в прогрессии нарушения функций эритроцита и усугублении почечной анемии при ХБП V.

Заключение. Таким образом, совокупность воздействия уремии и ХГД, по-видимому, вызывает мультифакторное снижение функций эритроцитов пациентов ГД, что, по-видимому, способствует усугублению почечной анемии.

Исследование выполнено при поддержке РФФИ в рамках проекта № 19-315-60015 (ЮС) и ГЗ АААА-А18-118012290371-3 (ЮС, ЕС, ТР, ИМ).



Тандилова К. С., Клясова Г. А., Хрульнова С. А., Троицкая В. В., Кузьмина Л. А., Галстян Г. М., Кравченко С. К., Грибанова Е. О., Звонков Е. Е., Савченко В. Г., Паровичникова Е. Н.

ПРЕДИКТОРЫ ИСХОДА ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ *ENTEROBACTERALES* С ПРОДУКЦИЕЙ КАРБАПЕНЕМАЗ, У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Инфекции, вызванные *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз, характеризуются тяжелым течением у больных с заболеваниями системы крови.

Цель работы. Изучить предикторы исхода инфекции, вызванной *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз, у больных с заболеваниями системы крови.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены больные с заболеваниями системы крови и впервые диагностированной инфекцией, вызванной *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз, находившиеся на лечении в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (2014–2019 гг.). Наличие генов карбапенемаз blaOXA-48, blaKPC, blaNDM, blaVIM, blaIMP определяли методом ПЦР в режиме реального времени (АмплиСенс©, Россия). Сиквенс-типы (sequence type, ST) устанавливали при анализе результатов мультилокусного сиквенс-типирования (МЛСТ) в соответствии с аллельными профилями базы данных Института Пастера. Выживаемость определяли на 30-й день от даты диагностики инфекции, критериями

излечения инфекции явились нормотермия ≥ 5 дней, регресс источников инфекции, отмена антибиотиков.

Результаты и обсуждение. В исследование были включены 63 пациента (35 мужчин, 28 женщин, медиана возраста — 46 лет, острый лейкоз — 47,6%, неходжкинские лимфомы — 27%, противоопухолевая терапия — 34(54%), трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови — 18(28,6%), аллогенная–n=16). Преобладали инфекции кровотока (71,4%), у 42,2% отмечали диссеминацию в другие органы; 19% — пневмония, 7,9% — инфекция мочевыводящих путей, 1,6% — инфекция кожи и мягких тканей. Возбудители инфекции были представлены 3 видами: *K. pneumoniae* 61 (96,8%), *E. coli* 1 (1,6%), *S. marcescens* 1 (1,6%). Гены карбапенемаз включали: blaOXA-48 (87,3%), blaNDM (4,8%), blaOXA-48+blaNDM (3,2%), blaKPC (3,2%). При МЛСТ было детектировано 10 сиквенс-типов среди *K. pneumoniae* с преобладанием ST395 (40%) и ST23 (30%). Общая выживаемость составила 56,9% (рис. А) и была достоверно ниже при инфекции кровотока с диссеминацией (27,8% против 83,3% при пневмонии), рис. Б. Выживаемость была выше среди больных, получавших терапию цефтазидим/авибактам-содержащими режимами (75% против 43,6%, p=0,04), рис. В. При инфекции, вызванной *K.pneumoniae*, принадлежащими к ST23, показатели выживаемости на 30-й день были хуже (38,9% против 75%), рис. Г. Предиктором выживаемости на 30-й день явилось восстановление гранулоцитопоэза (ОР 0,284; p=0,028), а наличие септического шока (ОР 2,584; p=0,035) на момент диагностики инфекции было фактором неблагоприятного исхода. Излечение инфекции было достигнуто у 29 (46%) из 63 больных. Предиктором излечения от инфекции явилось использование режимов противомикробной терапии на основе цефтазидима/авибактама (ОР 0,096; p=0,002).

Заключение. При инфекции, вызванной *Enterobacterales* с продукцией карбапенемаз, преобладали инфекции кровотока. В большинстве случаев возбудителем инфекции являлись OXA-48-продуцирующие *K. pneumoniae*. Предиктором неблагоприятного исхода на 30-й день было развитие септического шока на момент манифестации инфекции; протективным фактором — восстановление гранулоцитопоэза; предиктором излечения — использование режимов противомикробной терапии, включающих цефтазидим/авибактам.

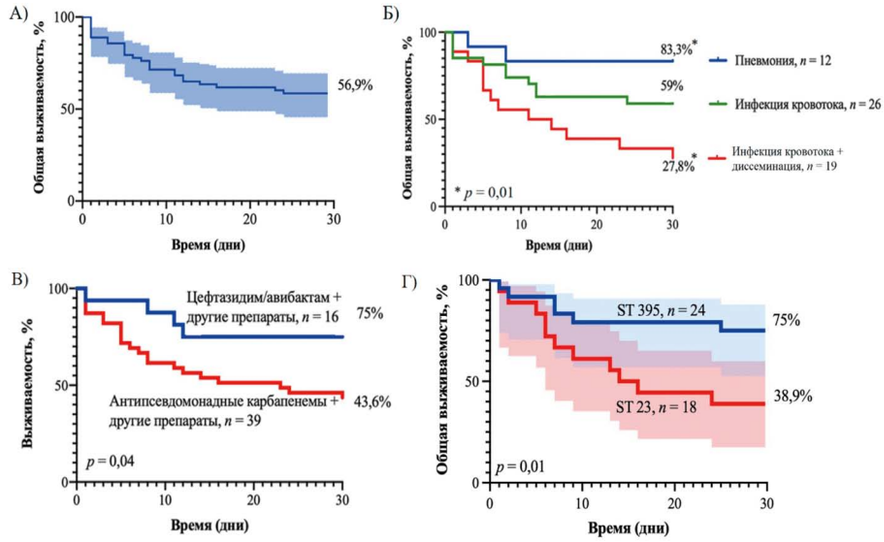


Рисунок. Выживаемость на 30-й день: А) все больные, Б) в зависимости от локализации инфекции, В) в зависимости от режима противомикробной терапии; Г) в зависимости от сиквенс-типа (ST) возбудителя инфекции

Танкаева Х. С.[1], Лачуева М. К.[2], Абдулаев И. А.[2], Хизбулаева Н. С.[2], Жибурт Е. Б.[3]

ИЗМЕНЕНИЕ РАБОТЫ СЛУЖБЫ КРОВИ ДАГЕСТАНА В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ

[1]ГБУ РД «Республиканская станция переливания крови», [2]ГБУ РД «РСПК», [3]НМХЦ им. Н.И. Пирогова

Введение. Дается предварительная оценка Республики Дагестан по количеству жителей, по доле заболевших COVID-19. Отмечена особенность потребления компонентов крови в Республике Дагестан по сравнению с общероссийскими показателями: 1) снижение отношения выданных объемов эритроцитов и плазмы; 2) относительно небольшое количество выданных тромбоцитов; 3) повышенная потребность в криопреципитате; 4) лечение пациентов с талассемией.

Цель работы. С целью выявления закономерности заготовки и выдачи крови и ее компонентов в начальный период пандемии COVID-19 в Республике Дагестан, подверглись оценке ежемесячные показатели заготовки и выдачи крови и ее компонентов перед объявлением режима повышенной готовности и сразу после него.

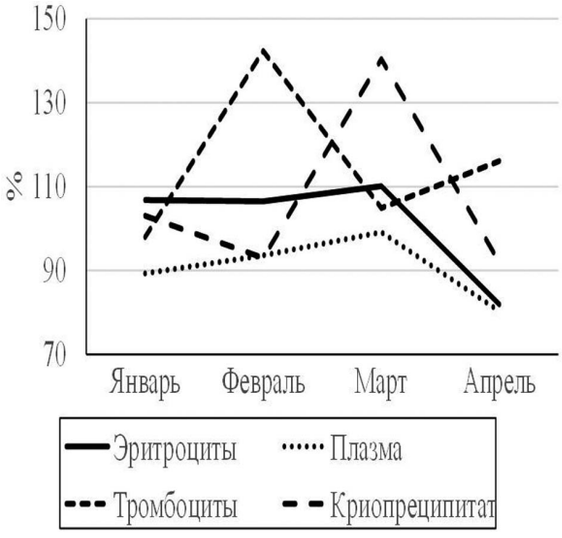


Рис. Изменение работы службы крови Дагестана в условиях пандемии

Материалы и методы. Дается развернутая характеристика мер и условий, позволивших справиться с обеспечением компонентами крови лечебных учреждений в условиях карантина. Представлены способы усиления агитационной работы, в частности по переводу доноров плазмы в доноров тромбоцитов и доноров цельной крови, персонализации режима приглашения доноров, введения практики доставки доноров транспортом РСПК, взаимодействия РСПК и других организаций.

Результаты и обсуждение. Выявлен рост заготовки компонентов крови в 1-м квартале 2020 г. по сравнению с аналогичным периодом 2019 г. и резкое падение сразу после введения режима повышенной готовности. Обнаружен высокий относительный спрос на тромбоконцентрат при сниженной донорской активности. Перечислены предпринятые меры для обеспечения потребности.

Заключение. Дается отзыв о деятельности РСПК. Представляются результаты деятельности как показателей успешного решения задач, вставших перед РСПК в связи с пандемией COVID-19.

Таблица. Выдача компонентов крови в 2019–2020 гг. в РД, доз

	Январь		Февраль		Март		Апрель	
	2019	2020	2019	2020	2019	2020	2019	2020
Эритроциты	842	899	781	832	771	849	829	679
Плазма	1044	932	909	851	803	796	943	757
Тромбоциты	304	298	208	296	243	255	274	318
Криопреципитат	271	279	229	213	193	271	201	185

Танкаева Х. С.[1], Шестаков Е. А.[2], Мельниченко В. Я.[2], Жибурт Е. Б.[2]

ВНЕДРЕНИЕ ПЕРЕЛИВАНИЯ ПАТОГЕНРЕДУЦИРОВАННЫХ ТРОМБОЦИТОВ В МНОГОПРОФИЛЬНОЙ КЛИНИКЕ

[1]Республиканская станция переливания крови, [2]Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова

Введение. Потребность в переливании донорских тромбоцитов возрастает, что обусловливает интерес к эффективности их применения в многопрофильной клинике. Аферезные тромбоциты получают от материально заинтересованных регулярных доноров, что увеличивает риск донации в период диагностического окна гемотрансмиссивых инфекций. Оптимальным и эффективным методом профилактики передачи инфекции от донора к реципиенту при данном способе заготовки является инактивация патогенов в контейнере с концентратом донорских тромбоцитов. Основным потребителем тромбоцитов в Пироговском центре являются пациенты онкогематологического профиля, реже — пациенты хирургического профиля с тромбоцитопениями и/или дисфункцией тромбоцитов различного генеза. С февраля 2019 года в Пироговском центре внедрено переливание полученных по федеральной программе тромбоцитов, патогенредуцированных амотосаленом и ультрафиолетом А.

Цель работы. Оценить клиническую эффективность переливания патогенредуцированных тромбоцитов.

Материалы и методы. Изучили результаты переливаний 4 видов концентратов тромбоцитов, приготовленных методом афереза:

— аппарат COM.TEC (Fresenius Kabi, Германия), добавочный раствор SSP+ (Macopharma, Франция), инактивация патогенов амотосаленом и ультрафиолетом А (Intercept, Cerus, США), $2{,}5\times10^{11}$ тромбоцитов, 269 доз,

— аппарат MCS+ (Haemonetics, США),), $2{,}0\times10^{11}$ тромбоцитов, 48 доз,

— аппарат COM.TEC (Fresenius Kabi, Германия), $3{,}0\times10^{11}$ тромбоцитов, 305 доз,

— аппарат COM.TEC (Fresenius Kabi, Германия), инактивация патогенов рибофлавином и ультрафиолетом В (Intercept, Cerus, США), $3{,}0\times10^{11}$ тромбоцитов, 52 дозы.

Результаты и обсуждение. 674 переливания тромбоцитов получили 310 пациентов, в том числе 178 женщин (57,4%). Трансплантацию кроветворных стволовых клеток получили 253 пациента (81,6%). Кровотечение наблюдали у 29 человек (9,4%). 97 пациентов получили переливание эритроцитов (311 доз). 7 пациентов получили переливание плазмы (от 2 до 19 доз, всего 67 доз). Два фактора улучшают логистику и обусловливают повышенную доступность патогенредуцированных тромбоцитов. Во-первых, использование добавочного раствора позволяет переливать тромбоциты без учета АВО-фенотипа. Соответственно, доля АВО-неидентичных трансфузий патогенредуцированных тромбоцитов на 9% выше, чем в контрольной группе ($p<0{,}007$). Во-вторых, остаточный срок хранения патогенредуцированных тромбоцитов в среднем на 0,7 дня больше, чем в контрольной группе. В исследуемых группах нет отличий интервалов между переливаниями тромбоцитов и последующими трансфузиями тромбоцитов и эритроцитов. Трансфузионных реакций не наблюдали.

Заключение. Переливание тромбоцитов позволяет благополучно, без кровотечений, преодолеть период цитопении онкогематологическим пациентам, реципиентам стволовых кроветворных клеток. Внедрение интерсепт-патогенредуцированных тромбоцитов в добавочном растворе не ухудшает эффективность гемостатической терапии и улучшает логистику концентратов тромбоцитов, что позволяет понизить количество тромбоцитов, являющееся показанием для профилактического переливания тромбоцитов.

Тезиков Ю. В., Липатов И. С.

ИНФОРМАТИВНОСТЬ ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ ИНДЕКСОВ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У БЕРЕМЕННЫХ

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Введение. В условиях пандемии COVID-19 (С19) клиническую ценность представляют широко доступные тесты, отражающие реакцию иммунной системы в зависимости от тяжести инфекционного процесса. Дискуссия о количественном состоянии моноцитарного и лейкоцитарного звена у беременных с С19 может решиться путем оценки лейкоцитарных индексов (ЛИ), интегративно определяющих состояние врожденного иммунитета, воспалительного статуса, системного ответа на вирусную и цитокиновую альтерацию, эндогенную интоксикации и общую сенсибилизацию.

Цель работы. На основе оценки информативности ЛИ разработать ранние диагностические критерии, характеризующие трансформацию среднетяжелой степени тяжести С19 у беременных в тяжелую форму.

Материалы и методы. Беременные с С19 без сопутствующей соматической и инфекционной патологии в III триместре гестации составили группы сравнения: I — 345 со среднетяжелым течением (IA — 327 беременных без ухудшения состояния, IB — 18 (5,2%) с трансформацией в тяжелую форму); II — 25 с исходно тяжелым течением; III (контрольную) — 45 женщин с физиологической гестацией. Проводилась дифференциально-критериальная оценка цитограмм общего анализа крови с развернутой лейкоформулой с расчетом 4 интегральных коэффициентов: индекса сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК), индекса аллергизации (ИА), лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), индекса прогнозирования (ИП — отношение ЛИИ до начала заболевания к ЛИИ при проявлениях заболевания). Информативность ЛИ оценивалась ROC-анализом, тестами клинической эпидемиологии (чувствительность (Se), специфичность (Sp), предсказательная вероятность положительного (+PV) и отрицательного (-PV) результатов, диагностическая точность метода (P)).

Результаты и обсуждение. ЛИ в IA, IB, II, III группах составили соответственно: ИСЛК — 2,1±0,25, 2,9±0,3, 3,1±0,3, 1,8±0,2; ИА — 1,0±0,08, 1,5±0,2, 1,6±0,18, 0,7±0,05; ЛИИ — 1,7±0,22, 1,8±0,24, 2,8±0,31, 1,1±0,09; ИП — 0,65±0,06, 0,61±0,07, 0,39±0,05. Отсутствие статистически значимых различий между IB и II группами по ИСЛК ($p=0{,}65$) и ИА ($p=0{,}43$) позволило выделить данные показатели в качестве дополнительных критериев для ранней диагностики тяжелого течения С19. По ЛИИ и ИП между беременными IB и II групп получены статистически значимые различия ($p<0{,}001$), что свидетельствует об отсутствии возможности своевременной диагностики тяжелого течения С19 по данным тестам. С помощью ROC-анализа рассчитаны пороговые значения для ранней диагностики тяжелого течения С19 в III триместре гестации: ИСЛК > 2,6; ИА>1,3. Оценка информативности ИСЛК и ИА составила соответственно: Se 83 и 78%; Sp 85 и 80%; +PV 82 и 78%; -PV 77 и 74%; P 81 и 79%, что свидетельствует о высокой диагностической ценности выделенных критериев.

Заключение. Выявленная закономерность изменения общего реактивного потенциала организма беременных с С19 при трансформации среднетяжелого течения в тяжелое с применением ИСЛК и ИА дает возможность использовать данные критерии в качестве дополнительных при оценке тяжести состояния.

Тихомиров Д. С., Старкова О. Г., Солдатова Т. А., Крылова А. Ю., Мисько О. Н., Игнатова Е. Н., Гаврилина О. А., Туполева Т. А., Гапонова Т. В.

ДИНАМИКА ВЫЯВЛЕНИЯ МАРКЕРОВ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У СОТРУДНИКОВ ФГБУ «НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ» МИНЗДРАВА РОССИИ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

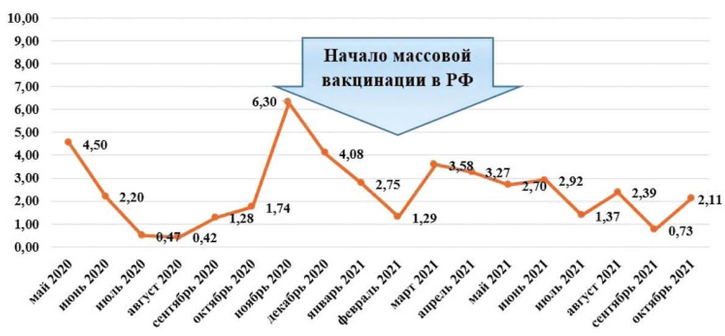
Введение. В период пандемии COVID-19 система здравоохранения испытывает особенно тяжелые нагрузки. Основная масса медицинских работников не уходит в режим самоизоляции или дистанционной работы и активно иммунизируется. В сообщении представлена динамика выявления маркеров инфицирования у сотрудников ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в период пандемии.

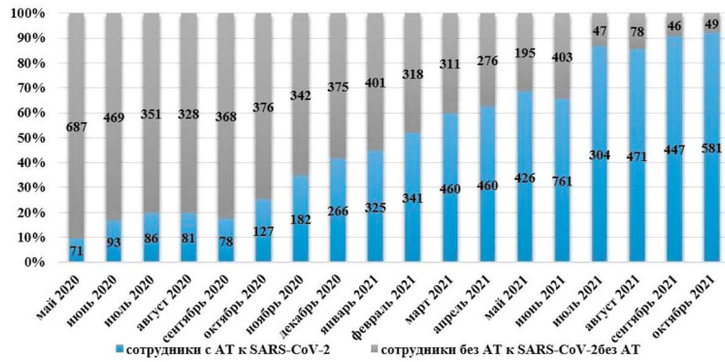
Цель работы. Оценить динамику выявления маркеров инфицирования SARS-CoV-2 и маркеров специфической иммунизации у сотрудников медицинской организации.

Материалы и методы. В исследование включены результаты обследования 2340 сотрудников ФГБУ «НМИЦ гематологии». Тестирование на антитела к SARS-CoV-2 проводилось раз в месяц, ПЦР-исследование — от 1 до 4 раз в месяц и немедленно при контакте с инфицированным или при появлении симптомов респираторной инфекции. Мониторинг результатов оценивался ежемесячно. Среднее число исследований в месяц составляло 1019 (от 587 до 1270) для ПЦР-исследований и 610 (от 351 до 1164) для исследований на антитела.

Результаты и обсуждение. Доля позитивных сигналов по вирусной РНК статистически значимо колебалась в пределах от 0,42% до 6,30% (рис. 1). Наиболее неблагоприятным месяцем оказался ноябрь 2020 года (до 6,3%), что совпадает со временем второй волны коронавируса в РФ. Этому подъему предшествовал месяц с наименьшем количество позитивных сигналов — август 2020 года (0,42%), что может быть объяснено результатами введения всех карантинных мер и отпускным периодом. Однако третья и начало четвертой волны не привели к статистически значимому росту доли инфицированных сотрудников НМИЦ гематологии, что, вероятно, связано со строгим соблюдением карантинных мер и надлежащей работой обсервационного отделения центра. С февраля 2021 года в РФ стартовала кампания по проведению массовой вакцинации, что вкупе с нарастанием иммунной прослойки в результате перенесенной инфекции отразилось на динамике гуморального иммунитета. Данные представлены на рисунке 2. С начала пандемии наблюдается устойчивый рост доли сотрудников, обладающих антителами к RBD вирусного S-белка, а кумулятивный гуморальный иммунитет к ноябрю 2021 года составляет порядка 92%.

Заключение. Динамика выявления маркеров новой коронавирусной инфекции у сотрудников ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России имеет общие тенденции с данными в общероссийской популяции. Однако третья и начало четвертой волны не привели к статистически значимому росту доли инфицированных сотрудников НМИЦ гематологии, что, вероятно, связано со строгим соблюдением карантинных мер и надлежащей работой обсервационного отделения центра. Кумулятивный гуморальный иммунитет среди работников центра к ноябрю 2021 года составляет порядка 92%.





Ткачук А. И., Зоренко В. Ю., Карпов Е. Е., Садыкова Н. В., Голобоков А. В., Сампиев М. С., Мишин Г. В., Петровский Д. Ю., Королева А. А., Ким А. Ю., Полянская Т. Ю.

СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ МЕТАЛЛОЗА У ПАЦИЕНТА С ГЕМОФИЛИЕЙ А ПОСЛЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ МОДУЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗА КОЛЕННОГО СУСТАВА

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Металлоз — это хроническая инфильтрация металлическими продуктами износа металлоконструкций, сопровождающаяся реактивными хроническими воспалительными изменениями в перипротезных костных и мягких тканях.

Цель работы. Мы представляем случай металлоза с клиническими системными проявлениями у пациента с гемофилией А, который возник в результате перелома интрамедуллярной ножки модульного эндопротеза.

Материалы и методы. Пациент Г. 67 лет, с гемофилией А. Эндопротезирование правого коленного сустава выполнено по поводу гемофилической артропатии. Через 2 года развился гнойный перипротезный артит, по поводу чего проведено двухэтапное ревизионное эндопротезирование правого коленного сустава. Через 3 года после ревизионного эндопротезирования у пациента при неловком движении появились жалобы на боль, ограничение движений и рецидивирующие гемартрозы правого коленного сустава. На рентгенограммах правого коленного сустава отмечается линия перелома нижней трети интрамедулярной ножки бедра модульного эндопротеза. Также в подколенной области отмечается знак «Облако» — аморфная, пушистая плотность в перипротезных мягких тканях. Пациенту выполнено ревизионное эндопротезирование правого коленного сустава.

Результаты и обсуждение. При ревизии суставная поверхность надколенника и внутренняя поверхность капсулы сустава покрыты тонкой пленкой с черно-металическим отблеском. Инфильтрация металлических частиц в перипротезные костные и мягкие ткани возникла в результате перелома интрамедуллярной ножки модульного эндопротеза за счет пары трений металлических поверхностей в зоне перелома. Металлические частицы не являются биологически инертными, их накопление в перипротезных мягких тканях вызывают хроническую воспалительную реакцию.

Заключение. Осаждение металлических частиц в перипротезных костных и мягких тканях может проявляться в виде

общих клинических симптомов, таких как боль, отек, ограничение движений и нестабильность компонентов эндопротеза. В связи с тем что металлоз у больных гемофилией вызывает прогрессирующее разрушение сустава, единственным эффективным методом лечения является повторное хирургическое вмешательство.

Токарева В. В., Ужакин В. В., Арабаджан С. М., Карташева С. В., Гасанов Н. П., Касьянов Е. В., Харитонов Ю. В.

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА ПРИ ПОСЛЕРОДОВОМ КРОВОТЕЧЕНИИ

ГБУ РО «Перинатальный центр»

Введение. Развитие массивной кровопотери в послеродовом периоде всегда сопровождается нарушениями системы гемостаза. Развитие геморрагического шока приводит к нарушениям микроциркуляции, гипоксии органов и тканей и появлению «шоковых« органов и полиорганной недостаточности.

Цель работы. Оценка эффективности проводимой коррекции системы гемостаза при послеродовом кровотечении (ПРК).

Материалы и методы. Проведено обследование 87 пациенток с развившимся послеродовым кровотечением в объеме 1–1,5 л (1-я группа — 77 женщин) и 2-я группа с объемом кровопотери более 2 л (10 пациенток).

Результаты и обсуждение. Анализ проведенных исследований отметил, что у женщин 1-й группы при начавшемся ПРК введение транексамовой кислоты (ТК) в дозе 1 г и проведение инфузионной терапии сбалансированными кристаллоидами в объеме 1,5–2 л оказалось достаточным для стабилизации гемодинамики. У женщин 2-й группы в связи с продолжающимся кровотечением, явлениями гипокоагуляции (фибриноген менее 1 г/л, по данным тромбоэластограммы — гипокоагуляция) и гемодинамическими показателями в пределах: АД 90–100/40–55 и частоты сердечных сокращений 98–110 ударов в минуту вводилась ТК в дозе 1 г с повторным введением до 3–4 г, а также проводилась более объемная инфузионная терапия (3–5 л кристаллоидных и коллоидных растворов). Кроме этого, пациенткам 2-й группы в 10 случаях вводилась свежезамороженная плазма (СЗП) в объеме 1 л, 5 женщинам криопреципитат, у 3 использовался протромбиновый комплекс, а у 2 — рекомбинантный активированный фактор VII. Проведение данной терапии позволило стабилизировать состояние женщин 2-й группы, причем показатели гемостаза нормализовались в течение 3–7 часов после остановки кровотечения. Все пациентки 1-й группы были переведены из АРО через 2–3 часа, а 2-й группы — через 20–27 часов в удовлетворительном состоянии без выраженных нарушений гемостаза. Необходимо отметить, что своевременная диагностика послеродового кровотечения и адекватная интенсивная и инфузионная терапия оказывают огромное значение на прогноз и развитие различных осложнений.

Заключение. Анализ проведеных исследований свидетельствует об эффективности использования ТК в дозе 1 г в течение первых 1–3 часов при начавшемся послеродовом кровотечении, позволяет устранить и уменьшить риск различных осложнений. Однако при продолжающемся кровотечении необходимо проведение комплексной интенсивной терапии: увеличение дозы ТК до 3–4 г и введение факторов свертывания (СЗП, криопреципитат, концентрат протромбинового комплекса), а для усиления эффективности свертывания крови — рекомбинантный активированный фактор VII.

Треглазова С. А., Соколова М. А., Макарик Т. В., Никулина Е. Е., Абдуллаев А. О., Моисеева Т. Н., Кохно А. В., Судариков А. Б.

МУТАЦИИ ГЕНА ASXL1 В СОЧЕТАНИИ С МУТАЦИЯМИ ГЕНОВ JAK2 И CALR У ПАЦИЕНТОВ С МПЗ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Миелопролиферативные заболевания (МПЗ): истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ), первичный миелофиброз (ПМФ) характеризуются «драйверными мутациями» в генах JAK2, CALR и MPL1. Клинические особенности этих заболеваний, в том числе и вероятность прогрессии в острый лейкоз, могут быть связаны с мутациями в других генах. В частности, с неблагоприятным прогнозом могут быть ассоциированы мутации 12-го экзона гена ASXL1, кодирующего ядерный белок, участвующий в эпигенетической регуляции экспрессии генов.

Цель работы. Определить частоту сочетания мутаций 12-го экзона гена ASXL1 с мутациями генов JAK2 и CALR у пациентов с МПЗ.

Материалы и методы. В исследование включены образцы от 98 пациентов с подтвержденным диагнозом МПЗ по критериям ВОЗ 2017 года, из них 45 пациентов с ИП, 26 — ЭТ и 27 — ПМФ. Медиана возраста составила 48 лет (24–79). Соотношение мужчин/женщин — 34/64. Для определения наличия мутаций 12-го экзона гена ASXL1 использован метод секвенирования по Сэнгеру. Также оценивали статус по трем основным клональным маркерам, характерным для МПЗ (точечные мутации JAK2 V617F и MPL W515L/K методом АС ПЦР РВ, 9-й экзон гена CALR-фрагментным анализом).

Результаты и обсуждение. Из 98 пациентов у 28 (28,5%) выявлены мутации гена ASXL1 (таблица). Распределение по диагнозам было следующим: у 10 (22%) из 45 пациентов с ИП, у 11 (41%) из 27 с ПМФ и у 7 (27%) из 26 с ЭТ. При ПМФ мутации ASXL1 встречались в 2 раза чаще, чем у при ИП или ЭТ. Сочетание с мутацией V617F в гене JAK2 идентифицировано у 7 из 11 (64%) пациентов с ПМФ, у 1 из 7 — с ЭТ (14%). Сочетание мутаций в генах ASXL1 и CALR выявлено в трех случаях ПМФ и трех — ЭТ. Наиболее частая мутация (p.G646Wfs*12 c.1934dup) обнаружена

Таблица 1

ID	Диагноз	ASXL1 12 экзон	Тип мутации	JAK2 V617F %	CALR#
29732	ПМФ	p.G646Wfs*12 c.1934dup	Insertion — Frameshift	От 50 до 78	
37037	ПМФ	p.G646Wfs*12 c.1934dup	Insertion — Frameshift	18	
37111	ПМФ	p.G646Wfs*12 c.1934dup	Insertion — Frameshift		1
37586	ПМФ	p.G646Wfs*12 c.1934dup	Insertion — Frameshift	33	
33582	ПМФ	p.G652S (Miss) c.1954G>A	Insertion — Frameshift	6	
40101	ПМФ	p.G646Wfs*12 c.1934dup	Insertion — Frameshift		
30562	ПМФ	p.G646Wfs*12 c.1934dup	Insertion — Frameshift	100	
42772	ПМФ	p.L775* c.2324del	Insertion — Frameshift	46	
37792	ПМФ	p.N986S c.2957A>G	Substitution — Missense		1
49919	ПМФ	p.G646Wfs*12 c.1934dup	Insertion — Frameshift	20	
34597	ПМФ	p.L1395V c.4183C>G	Substitution — Missense		2
36526	ЭТ	p.G646Wfs*12 c.1934dup	Insertion — Frameshift		
37886	ЭТ	p.G646Wfs*12 c.1934dup	Insertion — Frameshift		1
29875	ЭТ	p.G646Wfs*12 c.1934dup	Insertion — Frameshift		2
36497	ЭТ	p.M1249V c.3745A>G	Substitution — Missense	27	
31583	ЭТ	p.M1249V c.3745A>G	Substitution — Missense		2
47478	ЭТ	p.G646Wfs*12 c.1934dup	Insertion — Frameshift		
37848	ЭТ	p.G646Wfs*12 c.1934dup	Insertion — Frameshift		
36957	ИП	p.Q588* c.1762C>T	Substitution — Nonsense	55	
37664	ИП	p.G646Wfs*12 c.1934dup	Insertion — Frameshift	38	
16355	ИП	p.M1249V c.3745A>G	Substitution — Missense	80	
17382	ИП	p.E1102D c.3306G>T	Substitution — Missense	50	
45611	ИП	p.P808H c.2423C>A	Substitution — Missense	66	
17725	ИП	p.N986S c.2957A>G	Substitution — Missense	100	
50048	ИП	p.G646Wfs*12 c.1934dup	Insertion — Frameshift	100	
27261	ИП	p.G646Wfs*12 c.1934dup	Insertion — Frameshift	От 15 до 33	
37641	ИП	p.G646Wfs*12 c.1934dup	Insertion — Frameshift	57	
36970	ИП	p.G646Wfs*12 c.1934dup	Insertion — Frameshift	3	

9 exon: del 52bp-1, ins 5 bp -2

у 7 пациентов с ПМФ, у 5 — с ИП и у 5 — с ЭТ. Эта мутация встречалась в сочетании с JAK2 V617F в 10 случаях и с мутациями гена CALR — в трех. Четверо пациентов исследуемой когорты (3 ЭТ и 1 ПМФ) имели «трипл-негативный» статус, т.е. не было выявлено ни одного из трех клональных маркеров МПЗ, при этом во всех четырех случаях идентифицирована мутация c.1934dupG p.Gly646fs гена ASXL1.

Заключение. Мутации 12-го экзона гена ASXL1 встречаются у пациентов как с мутацией V617F гена JAK2 в 23,5% (18/76), так и с мутациями 9-го экзона гена CALR обоих типов в 42% (6/14). Прогностическая значимость данных сочетаний может быть определена на более длительном отрезке наблюдения. Для «трипл-негативных» пациентов мутация c.1934dupG p.Gly646fs гена ASXL1, вероятно, может считаться диагностическим маркером МПЗ.

Троицкая В. В., Семенова А. А., Паровичникова Е. Н., Фидарова З. Т., Лукьянова И. А., Галстян Г. М., Гаврилина О. А., Соколов А. Н., Двирнык В. Н., Обухова Т. Н., Судариков А. Б., Глинщикова О. А.

РЕЗУЛЬТАТЫ НЕХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ *DE NOVO* ОСТРЫМ ПРОМИЕЛОЦИТАРНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Применение нехимиотерапевтических методов лечения ОПЛ с использованием триоксида мышьяка (АТО) и третиноина (ATRA) позволяет достичь ремиссии более чем у 90% больных *де novo* ОПЛ с меньшей по сравнению с химиотерапевтическим лечением токсичностью. Однако остается высоким показатель ранней летальности у больных с инициальным лейкоцитозом более $10{\times}10^9$ /л.

Цель работы. Оценить эффективность и токсичность протокола ATRA+АТО у больных *де novo* ОПЛ.

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» с 2014 по ноябрь 2021 г. в исследовательский протокол ATRA+АТО был включен 71 больной *де novo* ОПЛ в возрасте 17–76 лет (медиана — 41 г.), м/ж — 30/41. Из них согласно классификации ELN к группе низкого риска были отнесены 70,4% больных (n=50), к группе высокого — 29,6% (n=21). Больным были проведены индукционный курс длительностью 30–60 дней (АТО 0,15 мг/кг в/в+ATRA 45 мг/м^2 р.о.) до достижения морфологической ремиссии в группе низкого риска и 60 дней в группе высокого, а также курсы консолидации (4 — для низкого и 5 — для высокого риска). В начале индукции с целью циторедукции больным из группы высокого риска вводили идарубицин 8–12 мг/м^2 (1–3 введения), а при нарастании лейкоцитоза с клинически значимыми оссалгиями — цитарабин 100 мг/м^2 (1–3 введения).

Результаты и обсуждение. Индукционный курс в полном объеме завершен у 65 больных (91,5%). Из них молекулярная ремиссия достигнута у 63 (96,9%): у 54 (83,1%) — после индукции, 7 (10,7%) — после 1-го курса консолидации, 2 (3,1%) — после 2-го курса консолидации. Ранняя летальность составила 5,6% (n=4), смерть в ремиссии — 1,4% (n=1). Все летальные случаи отмечены у больных из группы высокого риска. Транзиторное нарастание лейкоцитоза было отмечено у 62/71 (87,3%) больных в 1,1–69 раз (медиана — 7,7) от исходного, в связи с чем 5 больным с целью циторедукции выполняли введение цитарабина. Дифференцировочный синдром был диагностирован у 22,5% больных (n=16) на 1–20-й дни (медиана — 4,5) индукционной терапии. Инфекционные осложнения наблюдались у 88,7% (n=63) больных. В отделение реанимации были переведены 13 больных (18,3%). Признаки кардиальной токсичности терапии наблюдалась у 29,6% больных (n=21) (удлинение интервала QT у 19 больных, миграция водителя ритма — 1, инверсия зубца Т — 1), гепатотоксичность — 26,8% (n=19), острый панкреатит — 16,9% (n=12). После достижения ремиссии терапия проводилась в условиях дневного стационара. В настоящее время живы 66 больных (93%), срок наблюдения 1–54 мес. (медиана — 16,7 мес.), случаи развития рецидива не были отмечены, ОВ — 94,2% и БРВ — 98,4%.

Заключение. Терапия ОПЛ, основанная на применении АТО и ATRA, с минимальным цитостатическим воздействием у пациентов из группы высокого риска позволяет достичь у всех пациентов стойкую молекулярную ремиссию без развития рецидивов вне зависимости от группы риска. Основная проблема терапии ОПЛ — ранняя индукционная летальность у пациентов из группы высокого риска, что требует совершенствования сопроводительной терапии и, вероятно, модификации программы.

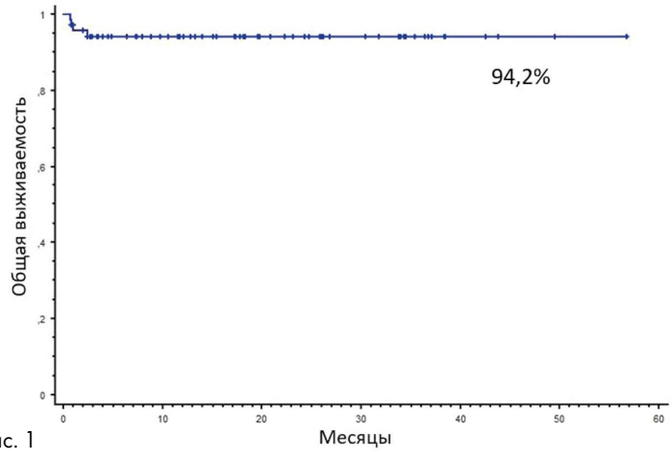


Рис. 1

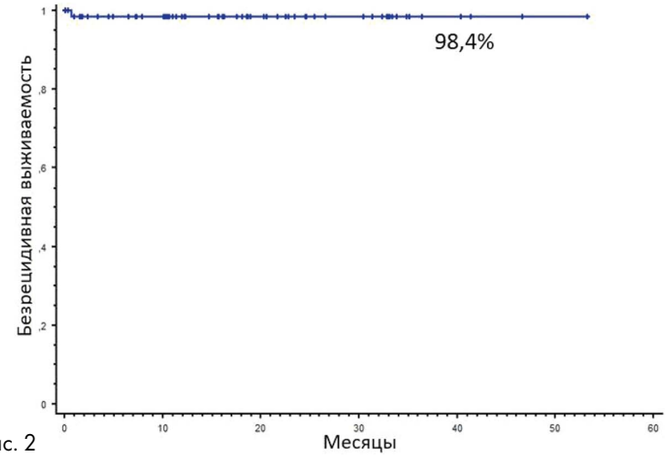


Рис. 2

Тюриков Ю. М., Харук А. И.

ГАБРИГЛОБИН -IGG, 20 ЛЕТ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ

ОБУЗ «Ивановская областная станция переливания крови»

Введение. Впервые выпуск лекарственного препарата Габриглобин (иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения) был осуществлен в 2001 году ООО «ИммуноГем», владельцем регистрационного удостоверения и разработчиком технологии производства совместно с ОБУЗ «Ивановская областная станция переливания крови». Действующее начало — иммуноглобулин преимущественно класса G (IgG), обладающий активностью антител различной специфичности. Вначале лекарственный препарат был произведен в сухой форме. Спустя 5 лет произведены экспериментальные серии лекарственного препарата в жидкой форме. После успешного проведения клинических испытаний препарат Габриглобин®-IgG нашел

широкое применение при лечении тяжелых заболеваний различного профиля.

Цель работы. В 2008 году получено регистрационное удостоверение на выпуск Габриглобина®-IgG в форме «раствор для инфузий». В 2009 году производился выпуск Габриглобина®-IgG в сухой и жидкой форме. В связи с запросом медицинских организаций и удобством применения лекарственного препарата в растворе для инфузий было принято решение о прекращении выпуска сухого габриглобина®-IgG.

Торговое наименование: Габриглобин®-IgG

Международное непатентованное, или группировочное, или химическое наименование: иммуноглобулин человека нормальный.

Лекарственная форма: раствор для инфузий.

Материалы и методы. Ведется постоянная работа по усовершенствованию технологического процесса выпуска препарата Габриглобин®-IgG. Качество препарата соответствует нормативным требованиям. Внедрена и активно работает система фармаконадзора.

Результаты и обсуждение. Габриглобин®-IgG нашел широкое применение в качестве заместительной терапии при первичных и вторичных иммунодефицитах (врожденная гипо- и агамма-глобулинемия, множественная миелома, хронический лимфоидный лейкоз, врожденный синдром приобретенного иммунодефицита человека (СПИД) у детей и многие другие заболевания). Особое место в повседневной практике клинических подразделений стационаров занимает применение Габриглобина®-IgG при тяжелых формах бактериальных и вирусных инфекций. Это пневмонии, сепсис, состояния пациентов после перенесенных ДТП, послеоперационные осложнения. Препарат Габриглобин®-IgG доказал свою эффективность при лечении пациентов с тяжелой формой новой коронавирусной инфекции. Кроме внутривенного иммуноглобулина ОБУЗ «ИОСПК» выпускает целый ряд препаратов крови: Альбумин 10%, раствор для инфузий, выпуск с 1972 г.; Альбумин, раствор для инфузий 20%, выпуск с 2009 г.; Иммуноглобулин человека антирезус Rho(D), раствор для внутримышечного введения 300 мкг/доза, выпуск с 1979 года. ОБУЗ «ИОСПК» является единственным производителем антирезусного иммуноглобулина в Российской Федерации. Иммуноглобулин человека антистафилококковый, раствор для внутримышечного введения 100 МЕ, выпуск с 1981 года. Иммуноглобулин человека нормальный, раствор для внутримышечного введения, выпуск с 1975 года.

Заключение. Спрос на препарат велик, но производственные возможности ограничены в связи с недостаточным количеством производственных мощностей. Планы: увеличение объемов производства Габриглобина®-IgG с использованием большего количества производственных площадок.

Ужакин В. В., Токарева В. В., Касьянов Е. В., Гасанов Н. П., Харитонов Ю. В., Безверхий А. А.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ПЛАЗМАФЕРЕЗА (ПА) У БЕРЕМЕННЫХ С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ (АФА)

ГБУ РО «Перинатальный центр»

Введение. Одной из основных проблем во время беременности является рост числа нарушений системы гемостаза. Коррекция нарушений гемостаза во время беременности является чрезвычайно актуальной задачей сохранения беременности. Высокий уровень АФА является важным механизмом в структуре репродуктивных потерь и других осложнений беременности, поражая сосуды любого калибра (от капилляров до аорты). Особенно важно учитывать влияние АФА при наличии в анамнезе акушерской патологии (привычное невынашивание, неразвивающаяся беременность, антенатальная гибель плода, задержка развития плода). В литературе имеются данные об эффективности использования метода ПА, позволяющего существенно снизить уровень АФА.

Цель работы. Провести анализ эффективности метода ПА у беременных с высоким уровнем АФА.

Материалы и методы. Исследования проводились у 87 беременных на разных сроках беременности (18–28 недель). Возраст беременных от 22 до 38 лет. Основным показанием для назначения сеансов ПА являлось повышение уровня АФА (волчаночные и антикардиолипиновые антитела классов IgG и/или IgM) крови при повторном обследовании выше нормальных величин, а также отсутствие эффекта от проводимой комплексной терапии (фраксипарин, клексан, аспирин). Курс лечения состоял из 3–5 сеансов ПА, объем плазмоэксфузии составлял 30% объема циркулирующей крови. Плазмозамещение осуществлялось раствором стерофундина. Сеансы ПА проводили на аппарате «Haemonetics». Все беременные отмечали хорошую переносимость данного метода лечения. Осложнений при проведении сеансов ПА не отмечалось.

Результаты и обсуждение. Анализ проведенных исследований показал, что у всех беременных наблюдались исходные нарушения системы гемостаза различной степени выраженности: повышение уровня фибриногена, удлинение ПВ, укорочение АЧТВ, повышение РФМК, а также повышение уровня АФА. После проведенного курса ПА у всех беременных снизился уровень АФА до нормальных значений, причем у 75 — после 3 сеансов, а у 12 — потребовалось проведение 5 сеансов ПА. Необходимо отметить, что снижение уровня АФА сопровождалось нормализацией показателей гемостаза. К концу беременности у всех обследуемых отмечался уровень АФА в пределах допустимых значений.

Заключение. Проведенные исследования позволяют отметить высокую эффективность метода ПА, способствуя снижению уровня АФА до нормальных величин коррекции нарушений гемостаза.

Февралева И. С., Глинщикова О. А., Судариков А. Б.

КАК ИЗБЕЖАТЬ ПОЛУЧЕНИЯ ЛОЖНООТРИЦАТЕЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИ ПЦР-АНАЛИЗЕ НА COVID-19

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Сегодня, в пандемию COVID-19, самым востребованным в мире молекулярно-генетическим анализом является полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией в режиме реального времени (ОТ-ПЦР) на SARS-CoV-2. Однако врачи отмечают, что около 40% результатов теста на COVID-19 при наличии клинических проявлений заболевания отрицательны. Ложноотрицательный анализ — это несвоевременное назначение адекватного лечения и десятки людей, контактировавших с неизолированным инфицированным человеком. Несмотря на то что в мире существует множество официальных высокочувствительных тест-систем для ОТ-ПЦР COVID-19, поиск новых надежных методов, минимизирующих получение ложноотрицательных результатов, продолжается.

Цель работы. Разработать систему для ПЦР-диагностики COVID-19, контролирующую прохождение всех стадий анализа для исключения получения ложноотрицательного результата.

Материалы и методы. Мазок из носоглотки брали ватным тупфером, который затем помещали в пробирку Эппендорф с 300 мкл PBS. 100 мкл полученной суспензии переносили для выделения РНК набором «Рибопреп» Амплисенс. ОТ-ПЦР с выделенной РНК проводили в совмещенном режиме реактивами фирмы «Синтол». Последовательности праймеров

для выявления контрольной РНК и COVID-19 приведена в таблице.

Результаты и обсуждение. Анализ на COVID-19 обычно состоит из 4 этапов. 1-й этап — взятие материала; 2-й этап — выделение РНК; 3-й этап — обратная транскрипция выделенной РНК; 4-й этап — ПЦР кДНК. Причиной ложноотрицательного результата может быть некачественный мазок или вообще пустой тупфер, плохое выделение РНК, инактивация обратной транскриптазы или Taq-полимеразы в пробе. Для контроля прохождения всего процесса в коммерческих системах к суспензии для выделения РНК добавляется контрольная ДНК, которая проходит вместе с РНК вируса все стадии процесса. В качестве внешнего положительного контроля может быть добавлен какой-нибудь РНК-содержащий вирус (например, бактериофаг MS-2). Если по окончании процесса будет получена амплификация контрольной ДНК/РНК, то в образце гарантированно прошли 2-я, 3-я и 4-я стадия процесса. Однако если не удалось взять материал от больного или имела место попытка фальсификации пробы, мы этого не увидим и получим ложноотрицательный результат. Мы предлагаем систему, контролирующую все 4 стадии процесса. Если мазок был успешно взят, то в суспензию вместе с вирусом попадут клетки слизистой. РНК, выделенная из них, пройдет стадию обратной транскрипции и амплификацию. В нашу систему для ОТ-ПЦР входят праймеры для выявления РНК вируса и РНК гена ABL1 человека. Их дизайн таков, что они могут работать только с кДНК гена ABL1, но не с его ДНК. Поэтому появление амплификации кДНК гена ABL1 в пробе будет свидетельствовать об успешном прохождении всех стадий — успешном мазке, выделении РНК, обратной транскрипции и ПЦР. При отсутствии амплификации РНК вируса можно гарантировать истинно отрицательный результат (рис.). Эти праймеры можно применять для внутреннего контроля прохождения ОТ-ПЦР любых РНКовых вирусов, например HCV и ВИЧ.

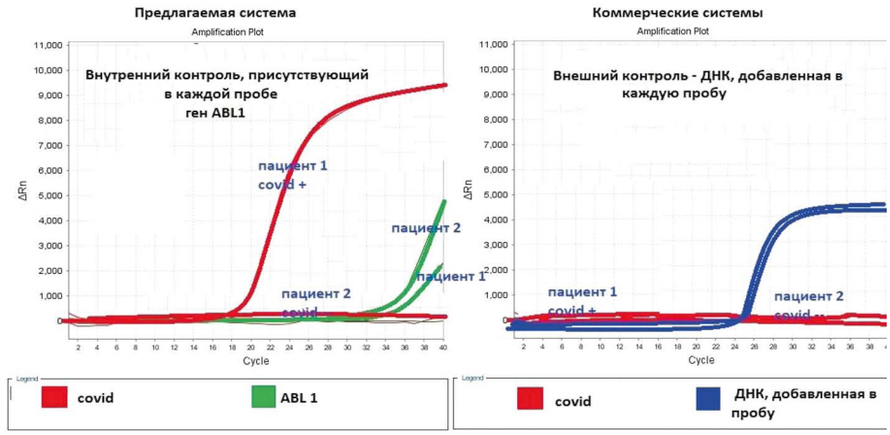
Заключение. Разработан метод ПЦР-диагностики SARS-CoV-2, позволяющий исключить ошибки, приводящие к ложноотрицательным результатам на всех стадиях анализа.

Таблица. Последовательности праймеров для выявления РНК COVID-19 и внутреннего контроля ОТ-ПЦР

Название праймера	Последовательность праймеров (5′–3′)
NUC прямой *	GCGTTCTTCGGAATGTCG
NUC обратный *	TTGGATCTTTGTCATCCAATTTG-3′
Зонд NUC *	R6G-AACGTGGTTGACCTACACAGST-(RTQ1)
ABL1 K прямой **	GTCCACACTGCAATGTTTTTGTG
ABL1 K обратный **	GAGTTCCAACGAGCGGCTTCACTC
Зонд ABL1 K **	FAM-CCAGTAGCATCTGACTTTGAGCCTCAG-RTQ1

* — Праймеры NUC взяты из статьи «Improved Molecular Diagnosis of COVID-19 by the Novel, Highly Sensitive and Specific COVID-19-RdRp/Hel Real-Time Reverse Transcription-PCR Assay Validated *In Vitro* and with Clinical Specimens», J Clin Microbiol. 2020 Apr 23;58(5): 00310-20

**- Праймеры ABL1 K, предложенные авторами для внутреннего контроля анализа на COVID-19, амплифицирующие только кДНК, но не геномную ДНК



Февралева И. С., Глинщикова О. А., Сидорова Ю. В., Якутик И. А., Судариков А. Б.

К ВОПРОСУ О ПОДБОРЕ ПРАЙМЕРОВ КОНТРОЛЬНОГО ГЕНА ДЛЯ АДЕКВАТНОЙ ОЦЕНКИ ЭКСПРЕССИИ ХИМЕРНЫХ ТРАНСКРИПТОВ

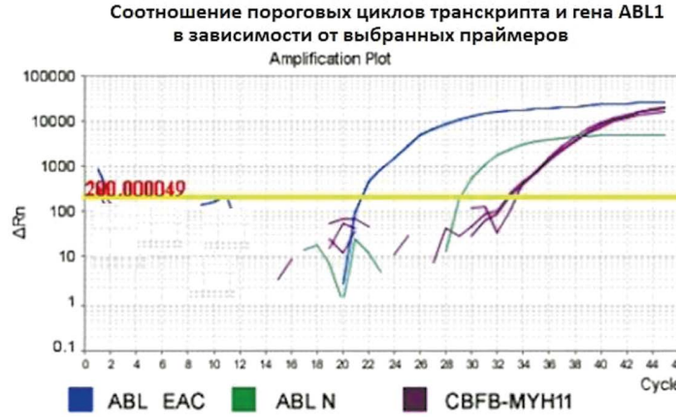
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Оценка уровня экспрессии химерных транскриптов, являющихся маркерами онкогематологических заболеваний, осуществляется по соотношению между пороговыми циклами амплификации химерного транскрипта и контрольного гена при исследовании методом ПЦР на кДНК. Рутинные методы выделения РНК не гарантируют отсутствие примесей геномной ДНК, которая в дальнейшем участвует в амплификации. Это приводит к завышению экспрессии контрольного гена и, как следствие, к заниженной оценке относительного количества химерной РНК, а также к завышенной оценке чувствительности метода. Использование обработки выделенной РНК ДНКазами существенно усложняет и удорожает анализ, а также может приводить к деградации таргетных последовательностей. В настоящем сообщении мы описываем простое и эффективное решение данной проблемы.

Цель работы. Разработать метод для количественной оценки экспрессии химерных транскриптов в ОТ-ПЦР по отношению к контрольному гену ABL1, не чувствительный к примеси геномной ДНК.

Материалы и методы. Тотальную РНК из лейкоцитов периферической крови или клеток костного мозга больных выделяли по методу Хомчинского. Для ОТ-ПЦР использовали набор реагентов «Reverta L» (ЦНИИ эпидемиологии) и реактивы фирмы «Синтол».

Результаты и обсуждение. В работе использовали праймеры для гена ABL1, фланкирующие фрагмент ДНК длиной в 139 708 нуклеотидов, содержащий 2 интрона (табл.). Такая длина исключает его амплификацию в ПЦР. В то же время кДНК этого фрагмента имеет длину всего 100 нуклеотидов. Праймеры же, рекомендуемые ассоциацией Europe Against Cancer (EAC) и широко используемые в составе коммерческих диагностических наборов, фланкируют относительно короткий фрагмент ДНК гена ABL1 длиной 687 нуклеотидов и фрагмент кДНК длиной 124 нуклеотида. При этом примесь геномной ДНК коамплифицируется с кДНК транскрипта в ПЦР, что занижает расчетное относительное количество химерного транскрипта. На рисунке показано сравнение результатов оценки уровней экспрессии химерного транскрипта CBFB::MYH11 у больного с ОМЛ, полученных с праймерами



	ABL	CBFB R1	Δ	% CBFB R1
ABL N	29,02	33,075	4,055	6,016215269
ABL EAC	21,22	33,075	11,855	0,026995377

ABL-EAC и предложенными нами (ABL-N). Было протестировано 40 проб кДНК, полученных при разном выделении РНК, в том числе 8 архивных со сроком хранения более 6 мес. Показано, что пороговые циклы амплификации в пробах со свежевыделенной РНК по методу Хомчинского с праймерами ABL-EAC и ABL-N совпадают. Однако в архивной кДНК и РНК из замороженных лейкоцитов пороговый цикл амплификации с праймерами ABL-N значительно падает. Снижается и уровень химерных транскриптов. При этом амплификация с праймерами ABL EAC гена ABL1 сохраняется. Это свидетельствует о деградации в архивных образцах РНК и кДНК, в то время как уровень геномной ДНК снижается незначительно. Таким образом, есть принципиальные различия при подсчете уровня химерного транскрипта относительно экспрессии гена ABL1, измеренной с использованием праймеров EAC и описанных нами.

Заключение. Предложенные праймеры для амплификации контрольного гена ABL1 позволяют, в отличие от рекомендуемых EAC, получать адекватное соотношение пороговых циклов амплификации химерного транскрипта и контрольного гена независимо от наличия примесей геномной ДНК в препаратах РНК, выделенных из клеток.

Таблица. Последовательности праймеров для выявления РНК гена ABL1 и длины фланкируемых ими фрагментов в геноме человека и кДНК

Название	Последовательность праймеров (5′–3′)	Длина ДНК, нукл	Длина кДНК, нукл
ABL1 EAC прямой*	TGGAGATAACACTCTAAGCATAACTAAAGGT	687	124
ABL1 EAC обратный*	GATGTAGTTGCTTGGGACCCA		
Зонд ABL1 EAC*	R6G-CCATTTTTGGTTTGGGCTTCACACCATT-RTQ1		
ABL1 N прямой **	GTCCACACTGCAATGTTTTTGTG	139708	100
ABL1 N обратный **	GAGTTCCAACGAGCGGCTTCACTC		
Зонд ABL1 N **	FAM-CCAGTAGCATCTGACTTTGAGCCTCAG-RTQ1		

* ABL EAC– праймеры, предложенные ассоциацией EAC
** ABL N– праймеры, предложенные авторами, амплифицирующие только кДНК, но не геномную ДНК

Фёдорова А. В., Клясова Г. А., Хрульнова С. А.

ДЕТЕКЦИЯ *ENTEROCOCCUS* SPP., ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ГЕМОКУЛЬТУРЫ, ПРИ РАЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Частота детекции *Enterococcus* spp. у больных опухолями системы крови может варьировать в зависимости от варианта гематологического заболевания.

Цель работы. Изучить частоту *Enterococcus* spp., выделенных из гемокультуры, при разных опухолях системы крови.

Материалы и методы. Частота детекции *Enterococcus* spp. из гемокультуры была изучена в ходе проспектового многоцентрового исследования (2016–2020 гг.) у больных при разных гемобластозах. Резистентность к ванкомицину у *Enterococcus* spp. определяли методом серийных микроразведений в бульоне (CLSI, 2020 г.). Гены резистентности к ванкомицину (vanA и vanB) определяли методом ПЦР.

Результаты и обсуждение. Всего было исследовано 145 эпизодов инфекций кровотока, вызванных *Enterococcus* spp. Среди заболеваний системы крови преобладали острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) и составили 42,7% (n=62), далее следовали неходжкинские лимфомы (НХЛ) — 22,1% (n=32), острые лимфобластные лейкозы (ОЛЛ) — 14,5% (n=21). Другие заболевания крови составили 20,7% (n=30). Среди 145 *Enterococcus* spp. были 118 (81,4%) *E. faecium* и 27 (18,6%) *E. faecalis*. Изоляты *E. faecium* преобладали при всех вариантах гемотологических заболеваний, составляли от 73,3% до 87,1% при ОМЛ (табл.). Резистентыми к ванкомицину были 31,4% (n=37) *E. faecium*, из которых 81,1% (n=30) имели генотип устойчивости vanA и 18,9% (n=7) — генотип vanB. Инфекции кровотока, вызванные ванкомицин-резистентными *E. faecium*, были детектированы достоверно чаще при ОМЛ (32,3%) в сравнении с ОЛЛ (9,5%, p=0,05). Частота детекции из гемокультуры генотипа резистентности vanA среди ванкомицин-резистентных *E. faecium* была значимо выше при ОМЛ (27,4%) в сравнении с ОЛЛ (4,8%, p=0,03).

Заключение. При всех заболеваниях системы крови, вызванных *Enterococcus* spp., преобладали *E. faecium*, частота детекции которых была несколько чаще у больных ОМЛ (87,1%). Ванкомицин-резистентные *E. faecium* достоверно чаще регистрировали у больных ОМЛ (32,3%) в сравнении с больными ОЛЛ (9,5%).

Таблица. Частота детекции *Enterococcus* spp. из гемокультуры у больных с разными гематологическими заболеваниями

Показатель	**ОМЛ**, n=62	**НХЛ**, n=32	**ОЛЛ**, n=21	**Другие**, n=30
E. faecium (n=118)	54 (87,1%)	26 (81,3%)	16 (76,2%)	22 (73,3%)
Ванкомицин-резистентные *E. faecium*, (n=37)	20 (32,3%)	*p*=0,05 8 (25%)	2 (9,5%)	7 (23,3%)
Генотип резистентности к ванкомицину *vanA* (n=30)	17 (27,4%)	*p*=0,03 7 (21,9%)	1 (4,8%)	5 (16,7%)

Федуленко Д. А.[1], Жибурт Е. Б.[2], Евсеенко О. В.[1]

РЕЗУЛЬТАТЫ СКРИНИНГА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ ГЕМОТРАНСМИССИВНЫХ ВИРУСОВ У ДОНОРОВ КРОВИ

[1]ГКУЗ «Центр крови Ленинградской области», [2]НМХЦ имени Н.И. Пирогова

Введение. Одной из главных задач трансфузиологии является инфекционная безопасность. Серологические методы исследования позволили значительно сократить риск передачи гемотрансмиссивных вирусов реципиенту, однако не решили окончательно проблему «серологического окна». Внедрение NAT-тестирования в рутинную практику обследования доноров снизило остаточный риск передачи возбудителей. Но не ясен вопрос частоты выявления нуклеиновых кислот вирусов гемотрансмиссивных инфекций у доноров, а также частоты выявления образцов крови в «серологическом окне».

Цель работы. Исследовать частоту выявления нуклеиновых кислот вирусов гемотрансмиссивных инфекций в период «серологического окна» в образцах крови доноров.

Материалы и методы. Для исследования были взяты данные обследования доноров Центра крови Ленинградской области с 2011 по 2021 год. Было обследовано 122 576 доноров. Доноры обследованы в установленном законодательством порядке на выявление ДНК гепатита В, РНК гепатита С и РНК ВИЧ, методом полимеразной цепной реакции в минипулах из 6 образцов. При получении положительного результата образцы были обследованы повторно дважды в единичных постановках. Обследованные были разделены на первичных и повторных доноров. У всех доноров учитывали возраст. У повторных — количество дней после предыдущей донации и количество донаций в анамнезе.

Результаты и обсуждение. Положительные результаты NAT-тестирования при отрицательных серологических тестах (т.е. в «период окна») были получены у 44 доноров. Частота выявления маркеров гемотрансмиссивных инфекций

при NAT-тестировании — 4,67 случая на 10 000 первичных доноров, и 3,05 случая на 10 000 повторных доноров. ДНК гепатита В чаще была выявлена у первичных доноров. Частота выявления РНК гепатита С у первичных и повторных доноров не отличается. РНК ВИЧ была выявлена у повторных доноров. В целом ДНК гепатита В была выявлена чаще, чем РНК гепатита С, а РНК ВИЧ — реже РНК гепатита С. Доноры, у которых была обнаружена ДНК гепатита В, на 16,5 года старше лиц, у которых выявлена РНК гепатита С. Отличий у повторных доноров по количеству дней от последней донации и количеству донаций не выявлено.

Заключение. 1. У первичных доноров частота выявления нуклеиновых кислот гемотрансмиссивных инфекций выше, чем у повторных доноров. 2. Чаще у доноров в Ленинградской области выявляется ДНК гепатита В, затем по частоте РНК гепатита С и ВИЧ соответственно. 3. Возраст доноров с выявленной ДНК гепатита В позволяет предполагать выявление скрытых (оккультных) форм гепатита В. 4. Частота выявления маркеров гемотранмиссивных инфекций среди доноров Ленинградской области на 1–2 порядка выше аналогичных результатов данных международного исследования.

Хайретдинов Р. К., Данилова О. Е., Гиматдинова Г. Р., Давыдкин И. Л., Кузьмина Т. П.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКОАКТИВНОЙ АНТИВИРУСНОЙ ТЕРАПИЕЙ И БЕЗ НЕЕ

ФГБОУ ВО СамГМУ

Введение. Ишемические сердечно-сосудистые осложнения все чаще возникают в период наблюдения за пациентами с длительно протекающей ВИЧ-инфекцией. В условиях реальной клинической практики актуален вопрос о том, с чем связаны осложнения: с инфекцией или применением ВААРТ.

Цель работы. Изучить изменения маркеров эндотелиальной дисфункции, связанных с развитием атеросклероза у ВИЧ-инфицированных пациентов, и оценить роль инфекции или ВААРТ в условиях данных изменений.

Материалы и методы. Ретроспективно было изучено 56 ВИЧ-инфицированных пациентов (средний возраст 38,5±4,5 года, мужчин n=41/25%) до и через 3, 6, 12 и 24 месяца после начала ВААРТ ингибиторами протеазы (n=28) или ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (n=28), сравнивая с контрольной здоровой группой пациентов (n=28), а также с первично выявленными ВИЧ-инфицированными пациентами (n=10), не получавшими ВААРТ, сопоставимыми по полу и возрасту. Исходное количество $CD4^+$ клеток у ВИЧ-инфицированных пациентов составляло 206,6± 196,6 клеток / мкл без существенных различий между пациентами, получавшими ННИОТ, и пациентами, получавшими ИП (p=0,16). Вторая сравниваемая группа, для которой не было начато лечение ВААРТ, имела количество $CD4^+$ клеток 630,2±261,6 клеток / мкл и значительно более низкую вирусную нагрузку, чем 56 пациентов, получавших лечение (исходный уровень (3,87 ± 0,75 против 4,96 ± 0,52 log 10 копий / мл плазмы, p<0,001)).

Результаты и обсуждение. Во время лечения ВААРТ уровни sP-селектина и VWF в плазме постепенно снижались, но не до нормального уровня, через 24 месяца (sP-селектина с 395±12,1 до 294±21,5 ng/ml; VWF 195±11,6 до 172±14,1 u/dl) Во второй группе пациентов с ВИЧ-инфекцией, которым не требовалась антиретровирусная терапия, уровни sP-селектина и VWF в плазме на момент постановки диагноза также были выше, чем в контрольной здоровой группе, но оставались повышенными после 12 месяцев инфицирования и отличались от наблюдаемого у пациентов, получавших ВААРТ. Уровни VWF в группе негативных ВИЧ-инфицированных пациентов, не нуждающихся в ВААРТ, также были выше по сравнению со здоровым контролем (193,1±41,4 против 106,2±8,5 (p<0,05). Однако, в отличие от пациентов, получавших ВААРТ, у этих пациентов уровни VWF оставались повышенными после 12 месяцев отсутствия лечения инфекции.

Заключение. Исходя из полученных данных, можно сделать выводы о том, что непосредственно ВИЧ-инфекция, а не ее фармакологическое лечение, вызывает увеличение растворимых маркеров эндотелиальной дисфункции. Кратковременное лечение ВААРТ снижает некоторые параметры эндотелиальной дисфункции без различий между ИП и ННИОТ.

Хамаганова Е. Г., Гапонова Т.В., Паровичникова Е.Н.

ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПО РОССИЙСКОМУ ИНФОРМАЦИОННОМУ РЕСУРСУ ДЛЯ ПОИСКА НЕРОДСТВЕННЫХ ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Секвенирование нового поколения (NGS — next generation sequencing) значительно увеличило скорость прочтения последовательностей ДНК, производительность HLA-типирования и существенно снизило стоимость типирования. NGS позволяет получить полную последовательность большинства генов HLA — выполнять типирование на уровне аллельного разрешения. Совпадение на аллельном уровне (включая полиморфизмы в нетранслируемых областях генов) больного и донора улучшает результаты трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) по сравнению с результатами алло-ТГСК с подбором на уровне высокого разрешения. Подбор донора с учетом низко экспрессируемых HLA-генов (DRB3/DRB4/DRB5/DQA1/DQB1/DPA1/DPB1) также улучшает результаты алло-ТГСК.

Цель работы. Анализ результатов HLA-типирования доноров регистра «НМИЦ гематологии», проведенного с помощью NGS, и экспонирования результатов в информационном ресурсе BMDS.info.

Материалы и методы. С января 2020 г. по октябрь 2021 г. лабораторией тканевого типирования ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России методом NGS HLA-генотипировано 5900 доноров регистра «НМИЦ гематологии» при использовании платформы MiSeq (Illumina, США). 3550 доноров генотипировано с помощью 8-локусного (A/B/C/DRB1/DRB3/DRB4/DRB5/DQB1) набора AllType NGS Amplification Kits (One Lambda, США), остальные — с помощью 11-локусного (A/B/C/DRB1/DRB3/DRB4/DRB5/DQA1/DQB1/DPA1/DPB1) набора того же производителя. Анализ полученных последовательностей HLA-генов проводили при помощи компьютерной программы TypeStream Visual Software (TSV) (One Lambda, США).

Результаты и обсуждение. Для HLA-генов класса I — HLA-A, -B, -C в подавляющем большинстве случаев результаты типирования получены на уровне отдельного аллеля, например A*01:01:01:01 или B*44:03:02. Выявлено значительное число аллелей, отличающихся от имеющихся в базе данных аллелей HLA-генов — IPD-IMGT/HLA, однонуклеотидными заменами. Несколько аллелей генов HLA-B и -C отличались заменами в UTR-областях генов и не могли быть отдифференцированы друг от друга, например B*18:01:01:02/05 или C*07:01:01:01/16. Для HLA-генов класса II результаты типирования варьировали по уровню разрешения от высокого до аллельного. Результаты типирования всех доноров были внесены в базу данных BMDS.info (НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой) в соответствии с возможностями данного информационного ресурса, т.е. по пяти HLA-генам — A, B, -C, -DRB1,-DQB1 с максимально возможным разрешением на уровне 3-го поля (т.е., по последовательностям экзонов).

Заключение. В настоящее время не вся важная, имеющая клиническое значение информация о результатах HLA-типирования доноров гемопоэтических стволовых клеток регистра может быть экспонирована в российском информационном ресурсе BMDS.info, что необходимо учесть в будущем российском информационном ресурсе по поиску неродственных доноров.

Хамитов Р. Г.[1], Аюпова Р. Ф.[1], Абсалямова Л. А.[1], Жибурт Е. Б.[2]

СОПОСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РАЗНЫХ НАБОРОВ РЕАГЕНТОВ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИТЕЛ К SARS-COV-2

[1]РСПК, [2]НМХЦ им. Н.И. Пирогова

Введение. В период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2, внимание и клиницистов, и работников КДЛ привлечено к исследованию специфических антител (АТ) к этому вирусу. Многолетний опыт диагностики инфекционных болезней указывает, что специфические АТ к SARS-CoV-2 (антиковидные антитела) — это признак перенесенной инфекции; свидетельство напряженности иммунитета; критерий отбора доноров-реконвалесцентов.

Цель работы. Выявить и сопоставить результаты разных наборов реагентов для выявления антител к SARS-CoV-2.

Материалы и методы. Для сопоставления чувствительности и специфичности двух наборов реагентов, поступивших в лабораторию службы крови для скрининга антиковидных антител, обследовали 39 реконвалесцентов и 5 сотрудников лаборатории, не болевших COVID-19. Параллельно использовали два набора реагентов: SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ (Вектор-Бест, Новосибирская область) и Anti-SARS-CoV-2 ELISA (IgG) (Евроиммун (Euroimmun), Германия). Оба набора реагентов схожи: по составу: в качестве антигена содержат S1-белок вируса SARS-CoV-2; технологии выполнения исследования: предполагают разведение сыворотки Вектор-Бест — в 100 раз, а Евроиммун — в 101 раз; способу оценки результатов: используют коэффициент позитивности (КП)*. При оценке результатов используют сходные величины КП: ≥ 1,1 — положительный результат (АТ присутствуют); 0,8–1,1 — пограничный; < 0,8 — отрицательный (АТ отсутствуют). Сопоставление результатов выполняли с использованием описательной статистики и корреляционного анализа, значимым считали отличие при уровне значимости 0,05.

Результаты и обсуждение. Антитела к SARS-CoV-2 выявлены у 90% доноров-реконвалесцентов. Совпадение положительных коэффициентов позитивности наблюдали в 35 образцах реконвалесцентов (табл.). У 4 реконвалесцентов и 4 сотрудников получены отрицательные результаты при применении обоих наборов реагентов. У одного сотрудника, не болевшего в течение нескольких лет, при исследовании получен дискордантный результат: положительный результат (1,22) набором Евроиммун и отрицательный при исследовании набором Вектор-Бест (0,38).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют, что значения коэффициента позитивности образцов, тестированных набором Вектор-Бест, значимо выше такового, полученного при применении набора Евроиммун (t-критерий — 24,8, p < 0,01). Выявлено наличие значимой положительной корреляции между значениями КП, полученными при тестировании разными наборами реагентов (rS=0,586, p < 0,01). Установлено, что коэффициент позитивности обоих тестов не коррелирует с возрастом реконвалесцента.

Таблица. Коэффициенты позитивности образцов, положительных в 2 тест-системах, n=35

№ образца	Вектор-Бест	Евроиммун
1–28	14,23	5,48 (1,75) *
29	12,37	4,57
30	11,85	4,27
31	10,5	1,42
32	9,88	1,1
33	9,15	4,95
34	8,35	3,34
35	5,3	1,25

* — медиана (стандартное отклонение)

Хичева Г. А., Куксина Е. В., Купряшов А. А.

ПРИЧИНЫ И ИСХОДЫ МАССИВНЫХ ТРАНСФУЗИЙ ЭРИТРОЦИТОВ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

НМИЦ ССХ им А.Н. Бакулева

Введение. Широко распространено мнение, что трансфузии в кардиохирургии способны нивелировать любые послеоперационные осложнения: кровопотерю, сердечную и дыхательную недостаточность, инфекцию и т.д. У ряда больных совокупные осложнения предопределяют высокую потребность в компонентах крови. Однако возникает вопрос: могут ли массивные трансфузии существенно изменить прогноз для больного?

Цель работы. Анализ причин массивных трансфузий эритроцитов, а также их влияния на результаты лечения больных, перенесших операцию на сердце.

Материалы и методы. В исследование включено 37 взрослых пациентов (мужчин/женщин 24 (64,9%)/13 (35,1%)), перенесших вмешательства на сердце и потребовавших массивных трансфузий эритроцитов. Медиана возраста составил 60 [50,0–65,5] лет.

Под массивной трансфузией понималось переливание 10 и более доз донорских эритроцитов за весь госпитальный период. Анализировалась причины трансфузий эритроцитов, а также клинические результаты лечения больных.

Результаты и обсуждение. Дооперационная анемия отмечалась у 13 (41,1%) пациентов. Медиана EuroScore составила 8 баллов, а медиана функционального класса сердечной недостаточности была равна 3. Однако данные переменные не имели прогностического значения в отношении летальности. Структура вмешательств у больных, потребовавших массивных трансфузий эритроцитов, представлена изолированными операциями на клапанах — 14 (36%) больных, аортокоронарным шунтированием — 6 (16,7%) больных, сочетанные вмешательства на клапанах и коронарных артериях — 6 (16,7%) больных, операции на восходящей аорте — 5 (13,5%) больных, прочие — 6 (16,7%) больных. Повторные операции выполнены 8 (21,6%) пациентам, экстренными были 5 (13,5%) вмешательств. Кровопотеря составила 1600 [575–3300] мл, лишь у 10 (28,6%) пациентов осуществлялась реинфузия аутоэритроцитов. У четверти (9) больных операции закончились переходом на ЭКМО. У 11 (50%) человек выполнена реторакотомия с целью ревизии полости перикарда и остановки кровотечения. Летальность составила 83,3% (n=31). Послеоперационный период осложнился развитием инфекционных осложнений у 28 (75,5%) человек, острой почечной недостаточности — у 22 (59,5%) человек, сердечной недостаточности — у 18 (48,6%) человек, неврологических осложнений — у 12 (32,4%) человек, дыхательной недостаточности — у 6 (16,2%) человек, острого коронарного синдрома — у 5 (13,5%) человек, тромбозов — у троих (8,1%). Продолжительность ИВЛ составила 432 [203,3–960,5] часа, срок нахождения в отделении реанимации 20 [8–51,5] суток.

Заключение. Массивные гемотрансфузии не были связанны с большими объемами оперативного лечения. Основной их причиной являлась кровопотеря, которая в том числе была обусловлена низкой приверженностью к использованию кровесберегающих технологий. Последствия кровопотери не могут быть полностью устранены трансфузиями, что указывает на необходимость максимального предупреждения безвозвратной кровопотери.

Ходжаев Г. Г., Махиня С. А., Прасолов Н. В., Данишян К. И.

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИ АССИСТИРОВАННАЯ ГИСТЕРЭКТОМИЯ – ОПТИМАЛЬНЫЙ МЕТОД УДАЛЕНИЯ МАТКИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. На сегодняшний день для выполнения гистерэктомий применяются следующие доступы: лапаротомный, влагалищный, лапароскопический. Каждый из них имеет ряд преимуществ и недостатков. В своей практике мы внедрили комбинированный доступ: лапароскопически ассистированная гистерэктомия.

Цель работы. Оценить безопасность лапароскопически ассистированной гистерэктомии.

Материалы и методы. По данной методике выполнена 21 операция у пациенток с миомой матки, аденомиозом, элонгированной или гипертрофированной шейкой матки, карциномой *in situ* шейки матки, новообразований придатков матки в менопаузальном периоде, тотальным пролапсом стенок влагалища или полным выпадением матки с образованием выраженного цисто-, уретро- и ректоцеле. К выбору подходили в зависимости от размеров матки с учетом локализации миоматозных узлов и ее подвижности; учитывали перенесенные ранее оперативные вмешательства на органах малого таза, глубину и емкость влагалища, наличие пролапса и связанных с ним нарушений мочеиспускания в виде стрессового недержания мочи. Возраст пациенток составил от 40 до 91 года (68±12,4). Техника операции включала 2 этапа: диагностическая лапароскопия, разделение спаек, пересечение и лигирование связочного аппарата матки, мобилизация мочевого пузыря; трансвагинальная экстирпация матки с кольпоперинеолеваторопластикой, в ходе которой мы устраняли цистоуретроцеле, укрепляли тазовое дно, формировали промежность.

Результаты и обсуждение. Продолжительность операций варьировала от 1 часа 40 мин до 3 час. Средняя интраоперационная кровопотеря составила 300±54,2 мл. Применение лапароскопически ассистированной влагалищной гистерэктомии позволило нивелировать недостатки открытых операций: меньшая инвазивность, отсутствие большого разреза обеспечили отсутствие осложнений, выраженного болевого синдрома в послеоперационном периоде и хороший косметический эффект. Отсутствие прямого контакта с кишечником способствовало быстрому восстановлению его моторики. Сократилось время послеоперационного пребывания пациенток в стационаре до 3–5 дней. Учитывая возраст пациенток, выполнялась профилактика венозно-тромбоэмболических осложнений: компрессионный трикотаж, ранняя активизация, назначение низкомолекулярных гепаринов флюксум (парнапарин натрия) в профилактической дозе. Каких-либо осложнений в периоперационном периоде не зафиксировано. Ни в одном случае перехода на лапаротомию не потребовалось.

Заключение. Малоинвазивная технология, минимальные риски интраоперационных осложнений, хороший пластический и косметический эффект, короткий послеоперационный и реабилитационный периоды показали очевидные преимущества и безопасность лапароскопически ассистированной влагалищной экстирпации матки перед другими хирургическими доступами.

Ходжаева Н. Н.[1], Содиков Н. М.[2]

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ НГА (ФЕРМЕНТОПАТИЯ, ДЕФИЦИТ Г-6 ФДГ)

[1]Кафедра детских болезней № 2 ГОУ ТГМУ им. Абулаи ибни Сино, [2]Медицинский центр Фараби

Введение. На данный момент наиболее распространенной ферментопатией, связанной с дефектом процессов фагоцитоза, является дефицит Г-6 ФДГ эритроцитов. По современным данным считается, что 1/20 всех людей имеют дефект в структуре данного фермента, Дефицит Г-6 ФДГ связан с точечной мутацией в гене G6PD, локализованном в Xq28, 21 kb по NCBI.

Цель работы. Оценить состояние ферментного статуса лимфоцитов у детей, страдающих НГА (ферментопатия, дефицит Г-6 ФДГ).

Материалы и методы. Под нашим наблюдением был 51 пациент с НГА (ферментопатия, дефицит Г-6 ФДГ), находившийся в НМЦ РТ «Шифобахш» в детском гематологическом отделении. Наряду с общепринятыми методами исследования провели исследования ферментного и иммунного статуса.

Результаты и обсуждение. Ферментный статус лимфоцитов оценивался по показателю средней активности фермента. Цитохимические параметры больных с НГА (ферментопатия, дефицит Г-6 ФДГ) приведены в таблице. Анализируя данные таблицы, было выявлено, что у больных с НГА (ферментопатия, дефицит Г-6 ФДГ) наблюдалось статистически достоверное снижение показателей активности обеих дегидрогеназ по сравнению с нормой. Вместе с тем были выявлены изменения и в структуре популяции лимфоцитов. Так, у детей с НГА легкой степени тяжести имело место снижение средней активности альфа-ГФДГ по сравнению с этими же показателями в контрольной группе ($p<0,005$), что указывало на то, что основная масса клеток имела активность ниже типичной. У детей с НГА средней тяжести было обнаружено уменьшение ферментативной активности (СДГ и альфа-ГФДГ) по сравнению с контрольной и первой группами больных ($p<0,001$). Снижение всех показателей клеточной популяции по активности СДГ было выявлено у детей с НГА (ферментопатия, дефицит Г-6 ФДГ) тяжелой степени. При сравнении изучаемых параметров лимфоцитов периферической крови пациентов трех групп между собой была отмечена существенная разница в показателях ферментативной активности обоих ферментов. Таким образом, проведенное цитохимическое исследование выявило заметную депрессию активности ключевых ферментов цикла Кребса (СДГ и альфа-ГФДГ), указывающую на наличие выраженных метаболических нарушений в организме вследствие длительной гемической гипоксии и нарушений гомеостаза железа. Комплексное исследование специфического и неспецифического звеньев иммунитета у детей с НГА (ферментопатия, дефицит Г-6 ФДГ) во всех группах выявило снижение содержания, как абсолютных, так и относительных показателей Т-лимфоцитов и их субпопуляций (CD4, CD8, CD16), что свидетельствовало о том, что генетически детерминированный анемический процесс способствовал негативным изменениям в популяции иммунокомпетентных клеток. Исследование неспецифического иммунитета по фагоцитозу и фагоцитарному индексу нейтрофилов констатировало снижение этих показателей у больных с НГА (ферментопатия, дефицит Г-6 ФДГ), что свидетельствовало о снижении бактерицидной способности гранулоцитов.

Заключение. Таким образом, выявленные нами нарушения обосновывают целесообразность применения иммуномодуляторов наряду с метаболитами в комплексной терапии детей с НГА, ферментопатией (дефицит Г-6-ФДГ).

Таблица. Цитохимические показатели детей с НГА (ферментопатия, дефицит Г-6 ФДГ)

Показатели	I группа больных (анемия легкой степени) (n=12)	II группа больных (анемия средней тяжести) (n=18)	III группа больных (тяжелая степень анемии) (n=21)	Здоровые дети (n=30)
СДГ	12,93±0,19**	10,52±0,17**	8,25±0,21**	17,31±0,16
α-ГФДГ	9,01±0,24**	6,01±0,19**	4,98±0,13**	12,89±0,18

** — достоверность разницы по сравнению с нормой

Цветаева Н. В., Никулина О. Ф., Хаспекова С. Г., Мазуров А. В., Васильев С. А.

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОЙ ИТП. НОВЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ВЫБОРА ОПТИМАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Описан редкий случай хронической, резистентной иммунной тромбоцитопении (ИТП) с выработкой аутоантител против гликопротеина (ГП) IIb–IIIa, ингибирующих агрегацию тромбоцитов.

Цель работы. Представить возможности мониторинга и диагностики сложных случаев хронической, резистентной тромбоцитопении.

Материалы и методы. Агрегацию тромбоцитов измеряли турбодиметрическим методом, связывание антител с тромбоцитами определяли с помощью радиоиммунного и иммуноферментного анализа.

Результаты и обсуждение. Больная С., в возрасте 32 лет, в 2008 г. впервые обратилась в клинику в связи с геморрагическим синдромом (петехии, синяки, носовые кровотечения). В анамнезе жалобы на меноррагии в подростковом возрасте, нормальная беременность и роды в 23 года. При обследовании были исключены антифосфолипидный синдром и нарушения плазменного гемостаза. На фоне нормального содержания тромбоцитов (215x10^9/л) отсутствовала АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов и связывание моноклонального антитела (моноАТ) против IIb–IIIa (при нормальном связывание моноАТ против ГП Ib),в связи с чем был установлен диагноз тромбастении Гланцманна, который впоследствии не подтвердился. Через год (2009 г.) больная вновь обратилась в клинику в связи с развитием геморрагического синдрома. Была зафиксирована глубокая тромбоцитопения с высоким содержанием мегакариоцитов в костном мозге. В ходе обследования было зарегистрировано повышение уровня тромбоцит-ассоциированных иммуноглобулинов и наличие циркулирующих аутоантител, реагирующих с тромбоцитами донора. В связи с этим был установлен диагноз ИТП. В течение следующих двух лет проводилась терапия глюкокортикостероидами, затем ритуксимабом, выполнена спленэктомия. Лечение приводило к кратковременному повышению количества тромбоцитов ((27–63)x10^9/л) с последующей быстрой потерей ответа и рецидивом геморрагического синдрома. Плазма пациентки ингибировала связывание с тромбоцитами донора моноАТ против ГП IIb–IIIa с сохранением нормального связывания моноАТ против ГП Ib. Плазма больной также блокировала АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов донора; максимальные эффекты (100%-ное ингибирование в разведении 1/10) наблюдались на фоне глубокой тромбоцитопении и менее выраженные на фоне подъема тромбоцитов. С 2011 г. в связи с резистентной ИТП начато лечение ромиплостимом в дозе 250 мкг (3 мкг/кг) с последующим повышением количества тромбоцитов до (45–350)x10^9/л, несмотря на сохранение высокого уровня тромбоцит-ассоциированных иммуноглобулинов. Необычным феноменом явилось образование разнокалиберных экхимозов на руках, ногах и лице, от 2 до 10 см в диаметре на фоне нормального количества тромбоцитов. Терапия ромиплостимом продолжается до настоящего времени. В последние 2–3 года спонтанный геморрагический синдром отсутствует.

Заключение. У больной с хронической ИТП наличие аутоантител к ГП IIb–IIIa, блокирующих агрегацию тромбоцитов, существенно осложнило течение ИТП и привело к ошибочному диагнозу тромбастении Гланцманна. Терапия агонистами тромбопоэтина на фоне резистентности к другим видам лечения позволяет предупреждать развитие спонтанного геморрагического синдрома.

Работа поддержана РФФИ (грант № 20-015-00246).

Цыганков И. В.[1], Попова М. О.[1], Чекалов А. М.[1], Рогачева Ю. А.[1], Волков Н. П.[1], Лепик К. В.[1], Демченкова М. В.[2], Ефиркина А. Ю.[2], Шнейдер Т. В.[3], Копейкина Ю. М.[3], Степанова С. А.[3], Потапенко В. Г.[4], Климович А. В.[4], Медведева Н. В.[4], Колесникова М. А.[5], Поспелова Т. И.[5], Михайлова Н. Б.[1], Байков В. В.[1], Кулагин А. Д.[1]

ПЛАЗМОБЛАСТНАЯ ЛИМФОМА У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

[1]НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, [2]ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», [3]ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», [4]СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», [5]Городской гематологический центр

Введение. Плазмобластная лимфома (ПБЛ) относится к редким вариантам лимфом. Стандарты терапии ПБЛ не разработаны, исходы остаются неудовлетворительными. Наибольший опыт противоопухолевой химиотерапии (ПХТ) и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) для терапии ПБЛ накоплен у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Цель работы. Изучить эпидемиологию и оценить результаты терапии ПБЛ у пациентов с ВИЧ-инфекцией в многоцентровом исследовании.

Материалы и методы. В исследование включено 26 пациентов с ПБЛ и ВИЧ-инфекцией, получивших лечение или наблюдавшихся в 5 российских центрах в 2012–2019 гг. Медиана наблюдения за пациентами составила 18,5 месяца (3,8–56,5). Общую выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) анализировали в течение 24 месяцев от момента начала терапии первой линии с использованием метода Каплана – Мейера.

Результаты и обсуждение. ПБЛ составила 9,5% от всех лимфом у ВИЧ-инфицированных пациентов, включенных в многоцентровое ретроспективное исследование по изучению эпидемиологии лимфом у пациентов с ВИЧ-инфекцией в РФ. Медиана возраста составила 41 год (32–61), женщины — 53,8% (n=14). Распространенная стадия заболевания (3–4 Ann Arbor) у 88,4% (n=23) пациентов. В-симптомы в дебюте заболевания — 65,4% (n=17), поражение костного мозга — 30,8% (n=8), поражение ЦНС — 30,8% (n=8), экстранодальное поражение, преимущественно слизистых оболочек и костей лицевого скелета — у 65,4% (n=17) пациентов. ECOG 1–2 — 53,8% (n=14). Статус ВИЧ-инфекции на момент начала ПХТ: медиана вирусной нагрузки ВИЧ — 53 копии/мл; медиана уровня CD4+ клеток — 153,5 клетки/мкл (0–374); все пациенты получали АРВТ. В качестве первой линии терапии чаще использовались EPOCH-подобные режимы (n=13, 50%). У 4 пациентов (15,4%) в схеме ПХТ препарат винкристин был заменен на бортезомиб. Медиана количества курсов ПХТ составила 3 (1–6), ауто-ТГСК как консолидация первой ремиссии (n=1). Лучевая терапия проводилась 3 пациентам (13,6%). Общий ответ на терапию первой линии составил 55%. ОВ составила 57%, ВБП составила 33%. В анализ терапии второй линий вошли 11 пациентов с рецидивом/прогрессированием после первой линии терапии и 2 пациентов с недостаточным эффектом первичной терапии. Основным режимом второй линии была ПХТ DHAP (n=6, 46,2%), ауто-ТГСК — n=1. Иммунотерапия ниволумабом в качестве последующих линии терапии проводилась 2 пациентам. Общий ответ на терапию второй линии составил 38,5%. ОВ составила 38%, ВБП — 31%. Причины смерти пациентов с рецидивирующим/резистентным течением ПБЛ: прогрессирование заболевания (66,7%, n=6), инфекции: туберкулез (n=1), гепатит С (n=1) и сепсис (n=1).

Заключение. ПБЛ у инфицированных ВИЧ диагностируется в продвинутой стадии заболевания. Общий ответ на терапию первой линии составляет 55%, второй линии — 38,5%. ОВ от начала терапии первой линии составляет 57%, ВБП — 33%, после второй линии ОВ — 38%, ВБП — 31%. Факторов, значимо

влияющих на ОВ и ВБП, не выявлено. Требуются проспективные многоцентровые исследования для улучшения результатов терапии с включением новых лекарственных средств и определения места ТГСК.

Чеботарев Д. И., Ковригина А. М., Меликян А. Л.

ИССЛЕДОВАНИЕ МОРФОЛОГИИ МЕГАКАРИОЦИТОВ И ПРИЗНАКОВ ОСТЕОСКЛЕРОЗА В ТРЕПАНОБИОПТАТАХ КОСТНОГО МОЗГА ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМИ СТАДИЯМИ ПЕРВИЧНОГО МИЕЛОФИБРОЗА И ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИЕЙ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Первичный миелофиброз (ПМФ) характеризуется высоким риском прогрессии фиброза стромы и остеосклероза, что отличает его от эссенциальной тромбоцитемии (ЭТ) и диктует необходимость точной диагностики на ранних стадиях. В классификации ВОЗ редакции 2017 года впервые выделена новая нозологическая единица — префиброзная/ранняя стадия ПМФ, дифференциальная диагностика которой с ЭТ вызывает объективные трудности. Остеосклероз является патогномоничным признаком ПМФ. Изучение вариантов атипичной морфологии клональных мегакариоцитов и состояния трабекулярной кости на ранних стадиях ПМФ и ЭТ представляет несомненный интерес.

Цель работы. Охарактеризовать морфологию мегакариоцитов по признаку ядерно-цитоплазматического соотношения, трабекулярной кости и степень фиброза стромы с применением гистохимических исследований с окрасками по Гомори и «Трихром по Массону» в трепанобиоптатах костного мозга пациентов с разными стадиями первичного миелофиброза и эссенциальной тромбоцитемией.

Материалы и методы. В исследование включен материал трепанобиоптатов костного мозга (КМ) трех групп пациентов с клиническим и патоморфологическим диагнозом, удовлетворяющим критериям ВОЗ редакции 2017 года: пре-ПМФ (20 трепанобиоптатов), фиброзной стадии ПМФ (ф-ПМФ, 10 трепанобиоптатов), ЭТ (20 трепанобиоптатов). Проведены гистологическое и гистохимическое исследования с использованием окрасок по Гомори и «Трихром по Массону».

Результаты и обсуждение. При морфологическом исследовании мегакариоцитов (МКЦ) было выделено два варианта атипичной морфологии, определяющихся в трепанобиоптатах КМ всех групп пациентов. В трепанобиоптатах КМ пациентов с ПМФ преобладали атипичные МКЦ с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, крупными дольками ядер; в трепанобиоптатах КМ пациентов с ЭТ преобладали атипичные МКЦ с низким и обычным ядерно-цитоплазматическим соотношением широкой зоной зрелой цитоплазмы, мелкими дольками ядер ($p<0,001$). Гигантские ЭТ-подобные формы мегакариоцитов обнаруживались как в трепанобиоптатах КМ группы пациентов с ЭТ (65% трепанобиоптатов), так и в группах с пре-ПМФ (45%) и ф-ПМФ (50% трепанобиоптатов). При оценке степени остеосклероза гистохимический метод исследования с использованием окраски «Трихром по Массону» позволил визуализировать депозиты незрелого остеоида с неровной внешней границей в составе трабекулярной кости более чем на 30% костных балок в 45% трепанобиоптатов КМ пациентов с пре-ПМФ, что не наблюдалось в группе ЭТ. Во всех трепанобиоптатах КМ на единичных костных балках визуализировались очажки незрелого остеоида, покрытые активированной надкостницей.

Заключение. Использование критерия морфологической оценки варианта атипии МКЦ, а также рутинное применение гистохимической окраски «Трихром по Массону» позволит оптимизировать существующие критерии дифференциальной диагностики пре-ПМФ и ЭТ.

Чекалов А. М.[1], Попова М. О.[1], Цыганков И. В.[1], Рогачева Ю. А.[1], Волков Н. П.[1], Бейнарович А. В.[1], Лепик К. В.[1], Демченкова М. В.[2], Шнейдер Т. В.[3], Копейкина Ю. В.[3], Потапенко В. Г.[4], Медведева Н. В.[4], Зюзгин И. С.[5], Колесникова М. А.[6], Поспелова Т. И.[6], Мясников А. А.[7], Капланов К. Д.[8], Павлюченко Е. С.[9], Михайлова Н. Б.[1], Байков В. В.[1], Кулагин А. Д.[1]

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

[1]НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, [2]ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», г. Иркутск, [3]ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», г. Санкт-Петербург, [4]Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 31», г. Санкт-Петербург, [5]НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова, химиотерапевтическое отделение онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга, г. Санкт-Петербург, [6]Городской гематологический центр, г. Новосибирск, [7]Республиканская клиническая больница им. В.А. Баранова, отделение гематологии, г. Петрозаводск, [8]Волгоградский областной клинический онкологический диспансер, отделение гематологии, г. Волгоград, [9]Отделение гематологии и химиотерапии СЗГМУ им. И.И. Мечникова клиники Э.Э. Эйхвальда, г. Санкт-Петербург

Введение. Лимфома Ходжкина (ЛХ) не относится к ВИЧ-ассоциированным лимфомам, однако вероятность ее развития увеличивается у длительно выживающих больных на фоне приема антиретровирусной терапии (АРВТ). Данные об эпидемиологии ЛХ на фоне ВИЧ-инфекции в Российской Федерации ограничены, и в настоящий момент отсутствует единый подход к терапии данной когорты пациентов.

Цель работы. Изучить эпидемиологию и оценить результаты терапии ЛХ на фоне ВИЧ-инфекции в многоцентровом исследовании.

Материалы и методы. В исследование было включено 45 пациентов с ЛХ на фоне ВИЧ-инфекции, получавших лечение в 9 российских центрах в период с 2007 по 2021 г. Медиана наблюдения составила 9 месяцев (1–129). Анализ общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) проводился в течение двух лет от момента постановки диагноза с использованием метода Каплана – Мейера.

Результаты и обсуждение. Медиана возраста составила 39 лет (25–66), мужчины — 25 (55,6%), женщины — 20 (44,4%). Гистологические варианты ЛХ в большинстве случаев были представлены нодулярным склерозом (56%) и смешанноклеточным вариантом (41%). Распространенная стадия заболевания (3–4 Ann Arbor) наблюдалась у 72,7% пациентов, В-симптомы в дебюте заболевания — 68,2%. Большинство пациентов (97,7%) получали АРВТ. Медиана количества $CD4^+$ клеток/мкл в дебюте ЛХ составила 352,8 (50–692). Общесоматический статус на момент начала ПХТ ECOG 0–1 — 34 (82,9%), ECOG≥2 — 7 (17,1%). В качестве первой линии терапии пациенты с локализованными стадиями ЛХ получали терапию по схеме ABVD (75%) и BEACOPP (25%), с распространенными стадиями — ABVD (61,3%) и BEACOPP (38,7%). Медиана курсов терапии первой линии составила 4 (1–10). Лучевая терапия в терапии первой линии была выполнена 4 пациентам. Структура ответа на терапию первой линии: полный ответ — 51,4%, частичный ответ — 25,7%, стабилизация заболевания — 2,9%, прогрессирование заболевания — 20%. Терапию второй и третьей линии получили 14 и 8 пациентов соответственно. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток была выполнена 6 пациентам. ОВ в группе исследования составила 81%, ВБП — 38% (медиана ВБП — 23 мес.). Уровень $CD4^+$ клеток в дебюте ЛХ менее 250/мкл был ассоциирован со статистически значимым ухудшением ОВ в течение 1 года (50% vs 100%, $p=0,014$). Такие факторы, как пол, возраст, стадия заболевания,

общесоматический статус ECOG, наличие В-симптомов в дебюте заболевания, схема терапии, статистически значимо не влияли на результаты терапии первой линии.

Заключение. Многоцентровое исследование позволило охарактеризовать ЛХ при ВИЧ-инфекции и оценить эффективность первой линии терапии, которая оказалась ниже, чем в общей популяции. Полученные данные могут стать основой для дальнейших проспективных исследований, направленных на улучшение результатов лечения ЛХ у ВИЧ-инфицированных больных.

Челышева Е. Ю., Гурьянова М. А., Шухов О. А., Петрова А. Н., Быкова А. В., Немченко И. С., Цыба Н. Н., Тихомиров Д. С., Кохно А. В., Туркина А. Г.

РЕЗУЛЬТАТЫ ВАКЦИНАЦИИ ВЕКТОРНОЙ ВАКЦИНОЙ СПУТНИК V ПРОТИВ COVID-19 У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Данные об эффективности и безопасности вакцинации против COVID-19 при онкогематологических заболеваниях крайне актуальны. Мы запланировали сбор этой информации у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ).

Цель работы. Оценить результаты вакцинации векторной вакциной Спутник V у больных ХМЛ.

Материалы и методы. У больных ХМЛ, получивших вакцинацию против COVID-19 вакциной ГамКовидВак (Спутник V) и обратившихся за консультацией в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, проспективно собиралась информация о нежелательных явлениях (НЯ), уровне антител (АТ) после вакцинации и сведения о перенесенном COVID-19. Как минимум через 3 недели после 2-го введения вакцины пациентам было рекомендовано исследование АТ. В «НМИЦ гематологии» использовался набор реагентов «SARS-CoV-2-IgG-ИФА», определяющий IgG к SARS-CoV-2 S1 субъединице (RBD) полуколичественным методом при иммуноферментном анализе (ELISA). Результаты считались положительными при коэффициенте позитивности (КП)>1,1. Другие сертифицированные тесты для определения АТ к S белку SARS-CoV-2 также были допустимы.

Результаты и обсуждение. В течение 11 мес. (с 18 декабря 2020 г. по13 ноября 2021 г.) вакцинацию получили 95 больных с хронической фазой ХМЛ; медиана (Me) возраста 54 года (от 29 до 89 лет), 40 (42%) мужчины, Me длительности ХМЛ 8 лет (диапазон от диагностики до 20 лет). У 75(79%) проводилась терапия ИТК, 20(21%) были без терапии: 3(3%) в процессе диагностики и 17(18%) в ремиссии без лечения. У 57 (60%) был глубокий молекулярный ответ (МО), у 17(18%) — большой МО, у 7(7%) МО2, у 14 (15%) не было МО2. Суммарно 17 (18%) пациентов перенесли COVID-19 до вакцинации. После вакцинации у 35 (37%) больных НЯ не было, у 7 (7%) нет данных. У 53 (56%) были НЯ, включая сочетание нескольких: боль/дискомфорт в месте инъекции у 30 (31,5%), слабость/сонливость у 29 (30,5%), лихорадка и/или озноб у 28 (29%), другие НЯ у 10 (12%) (головная боль, сердцебиение, миалгии, сыпь, транзиторное ухудшение зрения, герпес). Все общие реакции купировались в течение 1–2 дней. Всего тест на АТ был позитивным у 66 (93%) из 77 оцененных больных при Me 31 день (от 5 до 179) после вакцинации. В НМИЦ гематологии АТ выявлены у 48 (94%) из 55 пациентов, Me КП составила 6,9 (от 1,106 до 12). Отмечена очень слабая обратная корреляция уровня АТ со сроком после вакцинации (коэф. корр. -0,32,) и возрастом (коэф. корр. -0,28) (рис. 1, 2). Me возраста 7 больных с КП<1 составила 58 лет (от 40 до 70), у 3 из них АТ определялись другими тест-системами, незначительно выше порога детекции. После вакцинации 7 (7%) больных перенесли COVID-19 в период появления нового дельта штамма, 2 из 7 после ревакцинации (66 и 67 лет), у 1 из 7 был второй эпизод COVID-19 (47 лет). У 6 из 7 течение заболевания было легким, у 1 пациентки — средней тяжести (67 лет, КП 1,106).

Заключение. Вакцинация Спутником V (ГамКовидВак) у больных ХМЛ показала сопоставимую безопасность и эффективность с результатами 3-й фазы клинического исследования в общей популяции и может быть рекомендована в период продолжающейся пандемии. Отсутствие или низкий уровень АТ у части пациентов в возрасте около 60 лет требует внимательного соблюдения неспецифических мер защиты для данной категории.

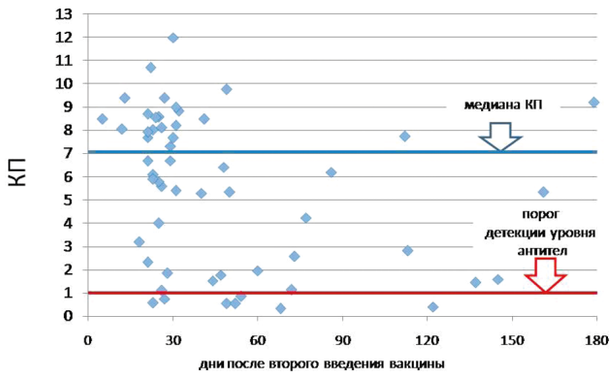


Рисунок 1. Уровень антител IgG к S белку SARS CoV2 у 55 больных ХМЛ на разных сроках после вакцинации против COVID 19

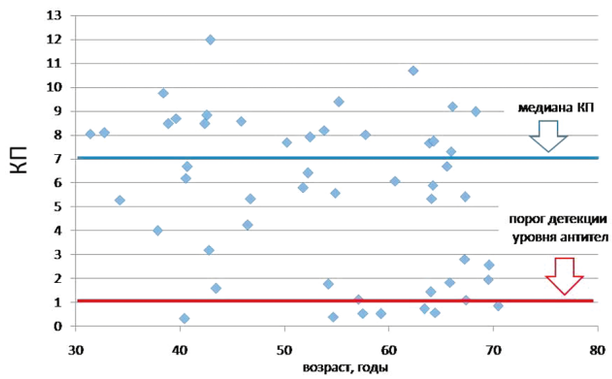


Рисунок 2. Уровень антител IgG к S белку SARS CoV2 после вакцинации против COVID 19 у 55 больных ХМЛ разного возраста

Чемоданов И. Г.[1], Гореликова Л. Г.[1], Старых В. А.[1], Скоромный А. А.[1], Жибурт Е. Б.[2]

ПЕРЕЛИВАНИЕ КОМПОНЕНТОВ ДОНОРСКОЙ КРОВИ В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ

[1]Центр крови Республики Крым, [2]Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова

Введение. В Республике Крым, как в России в целом и в других развитых странах, деятельность производственного звена службы крови направлена на обеспечение потребности лечебных организаций в эффективных и безопасных средствах гемотрансфузионной терапии, что обусловливает современные тенденции заготовки крови:

— централизация сложных и материалоемких процессов,

— повышение селективности компонентов крови (лейкодеплеция, добавочные растворы),

— повышение безопасности компонентов крови (NAT-тестирование, инактивация патогенов),

— сокращение издержек (пулирование тромбоцитов и криопреципитата).

Важным приоритетом работы Республики Крым является совершенствование организации оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями. До 2024 года планируется переоснащение современным оборудованием 6 первичных сосудистых отделений и регионального сосудистого центра; дооснащение и переоснащение специализированных отделений, оказывающих медицинскую помощь больным с онкологическими заболеваниями, и открытие 6 центров амбулаторной онкологической помощи. Высокотехнологичную медицинскую помощь ежегодно будут получать более 12 тысяч человек.

Цель работы. Определить закономерности эволюции выдачи компонентов крови в клиники Республики Крым, ее связь с динамикой развития донорства и донаций крови и ее компонентов.

Материалы и методы. Изучили количество и структуру доноров и донаций крови и ее компонентов в 2011–2020 гг., а также выдачу гемокомпонентов в службе крови Республики Крым (до 2019 г. состоящей из Центра крови, 2 его филиалов и от 6 до 17 отделений переливания крови, а в 2020 году в результате реорганизации — из Центра крови и 4 филиалов). Результаты анализировали с использованием описательных статистик и корреляционного анализа при уровне значимости 0,05.

Результаты и обсуждение. Изменение потребности в компонентах крови медицинских организаций Республики Крым в 2011–2020 гг. обусловили увеличение в течение 10 лет выдачи эритроцитов — на 13,1%, а тромбоцитов — на 330,3%. Внедрение технологий менеджмента крови пациента привело к сокращению потребности в плазме на 16,6%. Перевод с 2014 года пациентов с гемофилией на терапию препаратами факторов свертывания крови привел к сокращению выдачи криопреципитата более чем на 90%. Понимание клиницистами значимости фибриногена в заместительной терапии коагулопатий привело к росту выдачи криопреципитата в 2018–2020 гг. на 410,5%. В структуре доноров наиболее стабильна доля доноров крови: колебания этого показателя составили 6,6%. Доля доноров плазмы сократилась на 91,0%, а доля доноров клеток увеличилась на 67,4%. Предложен критерий эффективности использования крови — доля доз эритроцитов, выданных в клинику, от всех доз заготовленной крови. Этот показатель в исследуемый период увеличился с 49,8% (2012 год) до 83,2% ($p<0,001$).

Заключение. Развитие высокотехнологичной медицинской помощи в Крыму обусловливает потребность здравоохранения в современных лейкодеплецированных компонентах крови: эритроцитная взвесь, патогенредуцированные концентрат тромбоцитов, плазма и криопреципитат. Для удовлетворения этой потребности необходимо программно-целевое развитие производственного звена службы крови.

Черепанова В. В., Одинцова С. В., Курышева М. А., Родионова О. А.

ЧАСТОТА ПАРАПРОТЕИНЕМИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ГОРОДСКОМ НЕФРОЛОГИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ

ГБУЗ больница № 33, г. Нижний Новгород

Введение. Парапротеинемические гемобластозы — гетерогенная группа опухолевых заболеваний лимфоидной системы крови, характеризующаяся созреванием В-лимфоцитов до плазматических клеток, синтезирующих моноклональные иммуноглобулины или только легкие и тяжелые цепи. К парапротеинемическим гемобластозам относятся доброкачественные моноклональные гаммапатии (MGUS), солитарные плазмоцитомы, множественная миелома (ММ), первичный AL-амилоидоз, макроглобулинемия Вальденстрема, болезнь тяжелых цепей, острый плазмобластный лейкоз, болезнь депозитов свободных легких или тяжелых цепей, POEM-синдром. Актуальность проблемы обусловлена их лидирующими позициями среди гемобластозов по частоте заболеваемости и смертности.

Цель работы. Определить частоту парапротеинемических заболеваний в городском нефрологическом центре.

Материалы и методы. С 2019 по октябрь 2021 г. на лечении в городском нефрологическом центре г. Нижнего Новгорода наблюдалось 12 155 пациентов. Для диагностики ММ использовали международные критерии (IMWY). Концентрацию СЛЦ определяли нефелометрическим методом на автоматическом анализаторе Hitachi-911 (Япония). Для диагностики амилоидоза, который можно заподозрить на основании клинических данных, проводили биопсии слизистой прямой кишки, двенадцатиперстной кишки, желудка, кожного лоскута с окрашиванием препаратов ткани конго-красным с последующей микроскопией в поляризованном свете.

Результаты и обсуждение. Плазмоклеточная миелома, впервые выявленная с признаками миеломной нефропатии, имела место у 16 пациентов (из них 10 на заместительной почечной терапии); MGUS обнаружена у 6 человек; амилоидоз (по результатам биопсии): АА-амилоидоз — у 20 (из них 7 на заместительной почечной терапии); амилоидоз неуточненный у 15 человек. АА-амилоидоз в нашем наблюдении развивался при ревматоидном артрите, серонегативных спондилоартропатиях, при хронических нагноениях. У пациентов с неуточненным амилоидозом — 15 пациентов (подтвержден окрашиванием препаратов биопсированной ткани красителем конго-красный с последующей микроскопией в поляризованном свете), не было симптомокомплекса CRAB, не обнаружено клональных плазматических клеток в костном мозге, не выявлено моноклональной секреции. Биопсия почки у этих пациентов проведена только у одного пациента. Количественное определение свободных легких цепей иммуноглобулинов (Freelite) и иммуногистохимическое исследование типа амилоидоза у этих больных не представлялось возможным.

Заключение. Проблема парапротеинемических гемобластозов является одной из наиболее актуальных в современной онкогематологии, и они до сих пор остаются некурабельными заболеваниями. В условиях городского нефрологического центра диагностировать первичный AL-амилоидоз представляется трудной задачей, которую возможно решить только совместно с гематологами при расширении диагностических возможностей клиники.

Чечулова А. В.[1], Капустин С. И.[2], Свитина С. П.[2], Дрижун Ю. С.[2], Солдатенков В. Е.[2], Бураков В. В.[2], Томченко А. И.[1], Сорока В. В.[1]

МАРКЕРЫ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ И РИСК ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

[1]ГБУ Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, [2]ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России»

Введение. Венозные тромбозы (ВТ) составляют значительную медико-социальную проблему у лиц пожилого и старческого возраста. Известно, что старение является одним из самых сильных и наиболее распространенных факторов риска ВТ. В то же время роли наследственных факторов риска ВТ у пациентов пожилого и старческого возраста уделено недостаточно внимания.

Цель работы. Установить наиболее часто встречающиеся генетические факторы риска тромбоза глубоких вен (ТГВ) у пациентов пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы. Было обследовано 76 пациентов старше 60 лет с инструментально подтвержденным ТГВ нижних конечностей без активного онкологического процесса, которым

проводилось молекулярно-генетическое типирование полиморфизма 8 генов, кодирующих плазменные факторы гемостаза: α-субъединицы фактора (F) I (Thr312Ala), β-субъединицы FI (–455 G/A), FII (20210 G/A), FV (1691 G/A), FXII (46 C/T), A-субъединицы FXIII (Val34Leu), PAI-1 (–675 4G/5G), TPA (311 п.н. I/D). Мужчин было 37 (48,7%), женщин — 39 (51,3%), средний возраст группы составил 69,1±6,2 года. Контрольную группу (КГ) составили доноры крови без тромботических эпизодов в анамнезе (n=191). Пациенты с ТГВ были распределены на две возрастные группы согласно классификации ВОЗ: пожилого (60–74 лет), n=67 (88,2%) и старческого (75–90 лет) возраста, n=9 (11,8%). Межгрупповые различия оценивали с использованием точного критерия Фишера. Определяли коэффициент «отношение шансов» (odds ratio, OR) с 95%-ным доверительным интервалом (confidence interval, CI) и p-значением с использованием статистического пакета SPSS (версия 23,0; SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Различия показателей считались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты и обсуждение. Гетерозиготные варианты FV 1691GA (FV Leiden) и FII 20210GA в 3,8 и в 3,5 раза чаще встречались у пациентов с ТГВ старше 60 лет, чем в контроле (14,5% против 4,4%; OR=3,8; 95% CI: 1,5–9,7; p=0,004 и 5,3% против 1,6%; OR=3,5; 95% CI: 0,7–15,6; p=0,098, соответственно). Среди пациентов с ВТ была также значительно выше доля лиц с генотипом FXIII 34 Val/Val (61,8% против 47,1% в КГ; OR=1,9; 95% CI: 0,9–3,1; p=0,03), тогда как гетерозиготы по гену FXIII встречались в группе больных в 1,5 раза реже, чем в КГ (32,9% против 47,7%; OR=0,5; 95% CI: 0,3–0,9; p=0,029). При сравнении групп пациентов в зависимости от возраста гетерозиготы по FV 1691 G/A (22,2% против 13,4%; OR=1,8; 95% CI: 0,3–10,3; p=0,58) и гетерозиготы по α- и β-субъединицам фибриногена (66,7% против 37,3%; OR=3,4; 95% CI: 0,7–14,5; p=0,093 и 44,4% против 28,4%; OR=2,0; 95% CI: 0,5–8,3; p=0,23) чаще обнаруживались среди лиц старческой возрастной группы. Напротив, гетерозиготы по TPA Del/Ins почти в 4 раза чаще встречались среди пожилых пациентов с ТГВ (40,3% против 11,1%; OR=5,4; 95% CI: 0,7–45,3; p=0,089).

Заключение. Гетерозиготный вариант FV 1691GA является фактором риска ТГВ у пациентов старше 60 лет, в том числе для старческой возрастной группы. Для уточнения значимости других изученных генетических вариантов в патогенезе ВТ необходимы дополнительные исследования.

Чумак А. А., Андреева Я. С., Богатырёва О. В., Савина Т. С., Трифонова Т. А., Бинеева Э. Н., Кулькова Д. М., Зинкин В. Ю., Момотюк К. С., Майорова О. А.

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ СКРИНИНГА АНТИТЕЛ К HLA У ДОНОРОВ-ЖЕНЩИН АНТИКОВИДНОЙ ПЛАЗМЫ И ДОНОРОВ ТРОМБОЦИТОВ

ГБУЗ «Центр крови им. О.К. Гаврилова ДЗМ»

Введение. Острое повреждение легких, связанное с переливанием крови (TRALI), — это опасное осложнение, обусловленное HLA- и HNA-антителами донора. В связи с тем что беременность является одной из ключевых причин формирования HLA-антител, их мониторинг у доноров-женщин представляется эффективной мерой профилактики TRALI. Эта проблема стала особенно актуальной ввиду применения плазмы реконвалесцентов для терапии COVID-19, так как данные пациенты имеют дополнительный риск острого респираторного дистресс-синдрома.

Цель работы. Оценить уровень HLA-аллоиммунизации у доноров-женщин антиковидной плазмы и доноров тромбоцитов в Центре крови им. О.К. Гаврилова ДЗМ.

Материалы и методы. За 2020–2021 гг. скрининг антител к HLA класса I и II (технология Luminex) был выполнен 2911 донорам-женщинам антиковидной плазмы и 492 донорам тромбоцитов женского пола. Группа контроля включала 30 женщин с отрицательными результатами скрининга и идентификации антител к HLA (SAB), а также 50 мужчин, не имевших трансфузий в анамнезе. Уровень HLA-аллоиммунизации сравнивали в группах в зависимости от наличия беременности в анамнезе, исхода и давности последней с использованием критерия хи-квадрат, а для оценки ассоциации с числом беременностей применяли корреляционный анализ. Уровень достоверности был p<0,05.

Результаты и обсуждение. Среди 2911 доноров-женщин, переболевших COVID-19, общий уровень HLA-аллоиммунизации составил 26%. При этом у женщин, не имевших беременностей, этот показатель (n=1004, 12,7%) не отличался от группы контроля (n=80, 6,3%). У женщин с беременностями в анамнезе частота выявления HLA-антител была достоверно выше (n=1746, 33,4%), чем у группы контроля и нерожавших. Процент аллоиммунизированных женщин коррелировал с числом беременностей, достигая максимума в группах с тремя и более беременностями: 12,7% (0), 23,2% (1), 33,0% (2), 41,8% (3), 40,9% (4 и более). Исход последней (роды/кесарево либо прерывание) также сказывался на частоте выявления анти-HLA: 35,9% vs. 23,8% соответственно (p<0,05). Давность последней беременности не влияла на показатель аллоиммунизации: 37,4% — менее 5 лет назад, 34,6% — от 5 до 10 лет и 31% — более 10 лет. Частота HLA-антител разных классов среди иммунизированных лиц не отличалась, за исключением группы нерожавших женщин (n=128), из которых большинство (78,1%) имели антитела к HLA II класса, тогда как у 12 и 10% были антитела к HLA I класса и обоим классам соответственно. В целом выявление HLA-антител в этой группе может быть связано как с высокой чувствительностью метода, так и с невыявленными акушерскими потерями на ранних сроках. Реальная значимость этих данных остается вопросом будущих исследований. Изучение женщин-доноров тромбоцитов (n=492) не выявило достоверных отличий в структуре HLA-аллоиммунизации по сравнению с донорами антиковидной плазмы.

Заключение. Наличие беременности в анамнезе, в особенности закончившейся родами, а также количество беременностей увеличивает риск HLA-аллоиммунизации независимо от времени, прошедшего с момента последней. Тщательный отбор доноров наряду с мониторингом антител к HLA у отдельных групп доноров может быть стратегией выбора для профилактики TRALI.

Шамаева Г. В., Просвирина Н. В., Моор Ю. В.

ПРЕИМУЩЕСТВА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО ПРОФИЛЮ ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ В УСЛОВИЯХ ДНЕВНОГО СТАЦИОНАРА ГБУЗ НСО «НКЦК»

ГБУЗ НСО «НКЦК», Новосибирск

Введение. Трансфузионная заместительная терапия компонентами донорской крови у пациентов с онкологическими и гематологическими заболеваниями остается актуальной в настоящее время, являясь одним из методов коррекции анемии и тромбоцитопении у данной категории пациентов. Эффективное лечение анемии приводит к улучшению качества жизни и повышению выживаемости больных со злокачественными опухолями, к замедлению прогрессирования процесса и повышению эффективности противоопухолевой терапии.

Цель работы. Оценить преимущества оказания трансфузиологической помощи пациентам с анемией и тромбоцитопенией в амбулаторных условиях в учреждениях службы крови.

Материалы и методы. Медицинская информационная система Новосибирской области (МИС), истории болезни пациентов, Журнал госпитализаций, отчетная форма 14ДС.

Результаты и обсуждение. Отделение организации трансфузиологической помощи осуществляет работу в формате дневного стационара и занимается оказанием плановой трансфузиологической помощи пациентам гематологического и онкологического профиля с анемией и тромбоцитопенией при различных формах МДС, на фоне онкологических заболеваний в рамках ОМС с 2017 г. Пациенты поступают в дневной стационар с целью коррекции анемического синдрома и вторичной тромбоцитопении перед/после курсов полихимиотерапии, для подготовки к оперативному вмешательству. Пациенты с МДС, не нуждающиеся в специализированном лечении, госпитализируются для коррекции анемического синдрома или тромбоцитопении. Трансфузии всех эритроцитсодержащих компонентов осуществляются после индивидуального подбора в непрямом антиглобулиновом тесте. Используются эритроцитсодержащие компоненты, лейкоредуцированные со сроком хранения не более 14 сут. За период 2017–2021 гг. проведено 4056 трансфузий 936 пациентам. Средний прирост гемоглобина составил 43±12 г/л, средний прирост тромбоцитов (72±24)×10⁹/л за 2–3 трансфузионных дня и в 833 случаях (88,99%) позволил достичь «целевого» уровня и планировать дату последующей госпитализации. Межтрансфузионный период колеблется от 3 недель до 3 месяцев (средний показатель 4,2±1,1 недели).

Заключение. В структуре нозологий дневного стационара преобладают пациенты с анемией на фоне онкологических заболеваний, включая онкогематологию. Оказание медицинской помощи в амбулаторных условиях у трансфузионнозависимых пациентов позволяет планировать последующую госпитализацию с учетом длительности межтрансфузионного периода, осуществлять своевременную коррекцию анемии и тромбоцитопении, уменьшать колебания уровня гемоглобина, выраженность геморрагического синдрома, сохранять качество жизни пациентов на приемлемом уровне и их социальную активность. Создание дневных стационаров для оказания трансфузиологической помощи в учреждениях службы крови позволяет обеспечивать реципиентов компонентами крови, индивидуально подобранными в условиях специализированной лаборатории, не подвергнутыми длительной транспортировке, на этапе которой существует риск нарушения «холодовой цепи». Совместное нахождение в одной медицинской организации и непосредственное общение доноров и реципиентов оказывает положительное влияние на мотивацию доноров продолжать донорскую функцию.

Таблица 1

Период	Количество случаев	Количество трансфузий, дозы	Эритроцитсодержащие компоненты крови		Концентрат тромбоцитов	
			доз	%	доз	%
2017	118	571	372	66	199	34
2018	175	724	603	83	121	17
2019	207	818	742	91	76	9
2020	206	920	767	83	153	17
2021	230	1023	909	89	114	11
Итого	936	4056	3393		1140	

Таблица 2

	Структура гемобластозов									
Годы	ОЛ	ХМЛ	НХЛ	ММ	ХЛЛ	ЛХ	ПМФ	МПЗ	ИП	Хр.ЭМ
2017	4		2	10	4					
2018	11	2	7	1	1	3	2			
2019	4	3	1	12	4	7	17			2
2020	7	5	6	17	2	1	20			2
10 мес. 2021	6		12	5			41	4	2	

Шапошникова Е. В.[1], Лапшина Л. В.[2]

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ДЕБЮТА АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

[1]Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, [2]КГБУЗ «Красноярский межрайонный родильный дом № 4»

Введение. Течение беременности у пациенток с антифосфолипидным синдромом (АФС) сопряжено с высоким риском тромботических осложнений и перинатальных потерь. Своевременная диагностика на исключение приобретенной тромбофилии высокого риска на прегравидарном этапе у женщин с отягощенным акушерским анамнезом и проведение профилактических мероприятий при последующей беременности — основа предотвращения повторных репродуктивных потерь.

Цель работы. Провести ретроспективную оценку клинического дебюта у пациенток репродуктивного возраста с верифицированным диагнозом первичный АФС при изучении течения беременности, родов и перинатальных исходов.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 17 женщин с отягощенным репродуктивным анамнезом, послужившим показанием для дообследования на приобретенные и врожденные тромбофилии высокого риска (IgM и IgG к кардиолипину, β2-гликопротеину; волчаночный антикоагулянт, активность антитромбина, протеин С, протеин S; генетический анализ на мутацию гена фактора V (мутация Лейден F5 G1691A) и гена фактора II (протромбина) F2 G20210A).

Результаты и обсуждение. Возраст женщин исследуемой группы находился в пределах от 25 до 37 лет, составляя в среднем 31,11±3,76 года. В 100% случаев (17/17) был установлен диагноз первичного АФС в соответствии с критериями ISTH (2006). Лабораторные критерии АФС, анализированные дважды с интервалом не менее 12 недель, показали наличие а/тел к β2-гликопротеину в среднем или высоком титре у 64,7% пациенток (11/17). Антитела к кардиолипину встречались в 23,5% случаев (4/17), сочетание антител к кардиолипину и наличие волчаночного антикоагулянта диагностировано у 11,8% (2/17) женщин. Пациентки с выявленной врожденной тромбофилией высокого риска в сочетании с АФС в исследование не вошли. Ретроспективный анализ исходов предыдущих беременностей показал, что в 23,5% случаев (4/17) в прошлом имела место антенатальная гибель плода в сроках 26–30 недель беременности, обусловленная тяжелой плацентарной недостаточностью с формированием синдрома ранней задержки роста плода. Два и более прерывания беременности в сроке до 10 недель диагностировано у 29,4% пациенток (5/17): среди которых — 3 пациентки (17,6%) имели в анамнезе 3 прерывания беременности и 2 пациентки (11,8%) — 4 самопроизвольных выкидыша. У 1 женщины (5,8%) имел место ишемический инсульт в бассейне левой СМА. Тяжелая преэклампсия, послужившая показанием для досрочного родоразрешения была диагностирована у 41,2% женщин (7/17), причем в 17,6% случаев (3/17) имела место преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

Заключение. Диагностика АФС на этапе беременности является сложной задачей, обусловленной отсутствием времени для соблюдения критериев постановки диагноза и возможности проведения профилактических мероприятий, а также сроком беременности, при котором пациентка встала на учет. Основной акцент делается на ретроспективный анализ исхода предыдущих беременностей на прегравидарном этапе, что позволяет выявить возможную связь неблагоприятного исхода беременности с наличием приобретенной тромбофилии высокого риска и определить оптимальную тактику ведения последующей беременности с целью повышения живорождения.

Шапошникова И. В., Крылова Т. В., Иваногло Н. М.

ЗАГОТОВКА АНТИКОВИДНОЙ ПЛАЗМЫ В ГБУЗ «ПОКЦК»

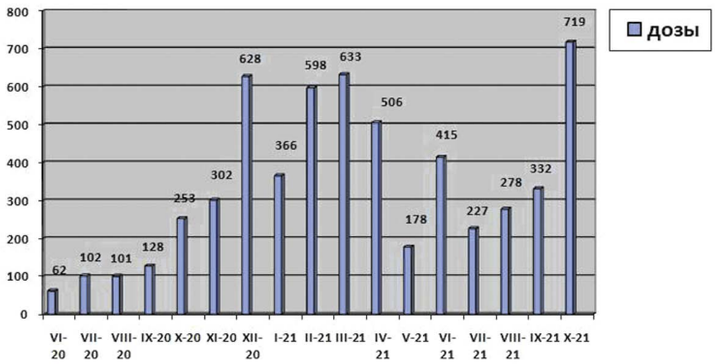
ГБУЗ «Пензенский областной клинический центр крови»

Введение. Одним из методов лечения пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции является переливание антиковидной плазмы. Применение плазмы, содержащей антитела к SARS-CoV-2, основано на концепции пассивной иммунизации и рекомендовано Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Цель работы. Проанализировать результаты заготовки и применения плазмы, содержащей антитела к SARS-CoV-2, за период с июня 2020 по октябрь 2021 г.

Материалы и методы. Отбор и медицинское освидетельствование доноров осуществляется общим порядком на основании приказа Минздрава России от 28 октября 2020 г. № 1166н «Об утверждении порядка прохождения донорами медицинского обследования и перечня медицинских противопоказаний (временных и постоянных) для сдачи крови и (или) ее компонентов и сроков отвода, которому подлежит лицо при наличии временных медицинских показаний, от донорства крови и (или) ее компонентов». Для профилактики возникновения у реципиентов плазмы синдрома острого посттрансфузионного повреждения легких (TRALI) для клинического применения отбирается плазма только от доноров-мужчин. Процесс патогенредукции проводится с применением метиленовой сини на аппарате MacotronicV4.

Динамика заготовки антиковидной плазмы в 2020 – 2021 гг. (дозы)



Образец от каждой дозы заготовленного компонента дополнительно тестируется на антитела к SARS-CoV-2.

Результаты и обсуждение. В связи с высокой потребностью в лечебные учреждения выдавалась только антиковидная плазма, подвергшаяся патогенредукции. Но с октября 2021 года появилась возможность выдавать свежезамороженную карантинизированную плазму, содержащую антитела к SARS-CoV-2. Всего за 2020 и по октябрь 2021 года заготовлено 1365,04 л / 5828 доз. Количество заготовленных доз варьирует в зависимости от эпидемиологической обстановки и наличия расходных материалов для патогенредукции. Основными активными потребителями данного компонента являются лечебные учреждения Пензенской области, в которых пациентам с новой коронавирусной инфекцией оказывается специализированная медицинская помощь. Проанализирована медицинская документация 197 пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, подтвержденной методом ПЦР, реципиентов плазмы, содержащей антитела к SARS-CoV-2. Из них 83 мужчины и 114 женщин в возрасте от 35 до 89 лет, 65 пациентов со средней тяжестью (1-я группа), 71 — с тяжелым течением заболевания (2-я группа) и контрольная группа — 61 человек — со схожими характеристиками. Все они имели сопутствующую патологию (ишемическую болезнь сердца, гипертоническую болезнь, сахарный диабет, ожирение). Реципиенты получали 1–2 дозы плазмы в составе комплексной терапии (1 доза ~ 233 мл).

Заключение. Переливание плазмы патогенредуцированной, содержащей антитела к SARS-CoV-2, не вызывало посттрансфузионных реакций и осложнений, в составе комплексной терапии влияло на снижение степени воспалительной реакции. Но, конечно, клиническое применение антиковидной плазмы требует дальнейшего изучения.

№	Показатели	1 группа	2 группа	контроль
1	t° тела при поступлении (°C)	38±3,2	38±3,8	38±2,1
2	SpO_2 при поступлении (%)	92,6±3,8	84,4±4,2	88,2±4,8
3	Объем поражения легких (%)	43,4±10,6	56,8±8,8	48,5±9,8
4	ДН-0 (%) ДН-1 ДН-2	49,2 44,6 6,2	0 49,3 50,7	36,3 51,3 12,4
5	СРБ до переливания антиковидной плазмы	107,6±58,3	148,6±67,2	129,6±32,2
6	СРБ после переливания антиковидной плазмы	18,2±15,8	29,1±19,5	79,6±12,3
7	Летальный исход (%)	2	12	0

Шатохин Ю. В.[1], Кудинова Э. Е.[2], Снежко И. В.[1], Рябикина Е. В.[1], Герасимова О. В.[1], Дегтерева Е. В.[1], Палухин С. И.[2], Ищенкова И. В.[2]

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ HLA-DRB1, DQB1 У ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДОНОРОВ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПОПУЛЯЦИИ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

[1]ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, [2]ГБУ РО СПК

Введение. Исследование полиморфизма генов системы HLA в популяции ростовского полиэтнического региона России является актуальной задачей для клинической медицины, особенно в решении проблем поиска неродственного донора для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

Цель работы. Изучить частоту распределения специфичностей и гаплотипов генов HLA-DRB1, DQB1 у жителей ростовской популяции, представленных потенциальными донорами регистра ГСК, идентифицирующих себя русскими. Провести межпопуляционный анализ с русскими популяциями России и популяциями народов ближнего и дальнего зарубежья.

Материалы и методы. Гены HLA-DRB1, DQB1 определены у 694 доноров крови, рекрутированных в российский регистр потенциальных доноров ГСК, идентифицирующих себя русскими в 3-м поколении. Выделение ДНК из венозной крови, постановка PCR-SSP, детекция с помощью электрофореза проводились реактивами фирмы «Protrans» по протоколу производителя. Частоту специфичностей генов (qf), гаплотипов (HF), величину неравновесного сцепления (D') определяли с использованием компьютерной программы Arleqinum версия 3.A Полученные нами результаты сравнивали с 8 популяциями русских и других народов, представленных в исследуемом регионе, — украинцы, белорусы, армяне, татары, турки, калмыки, молдаване, казахи, удмурты (печатные данные, allelefrequencies.net).

Результаты и обсуждение. Высокая частота отмечена в аллельных семействах гена HLA DRB1*11 (0,159), DRB1*15(0,142), DRB1*07 (0,132), DRB1*13 (0,131), DRB1*01 (0,106), DRB1*04 (0,103). С низкой частотой встречались HLA DRB1*16, *03, *08; редко — DRB1*12, *14, *10, *09. Частота аллельных семейств гена HLA DQB1 представлена следующим образом — DQB1*03 (0,354), DQB1*06 (0,238), DQB1*05 (0,203), DQB1*02 (0,178), DQB1*04 (0,27). Наиболее характерными в ростовской популяции оказались гаплотипы DRB1 *11 — DQB1*03 (HF — 0,154, D' — 0,96), DRB1 *15 — DQB1*06 (HF — 0,134, D' — 0,93), DRB1 *01 — DQB1*05 (HF — 0,104, D' — 1,0), DRB1 *04– DQB1*03 (HF — 0,097, D' — 0,9). В ростовской популяции частота аллельного семейства DRB1*01 оказалась сниженной, а DRB1*11 — повышенной по сравнению со всеми анализируемыми русскими популяциями России.

Заключение. Частота аллельных семейств генов HLA — DRB1, DQB1, 2 локусных гаплотипов у потенциальных доноров ГСК, считающих себя русскими, характерна для европейских популяций. Особенности в частоте гена HLA-DRB1 ростовской популяции, вероятнее всего, являются следствием смешения с другими этносами, проживающими в регионе. Полученные данные важны для успешного поиска неродственного донора ГСК для реципиента из любого региона России, их можно использовать в качестве контрольной группы в исследованиях «HLA и болезни».

Шебуняева Я. Ю.[1], Поспелова Т. И.[1], Горева О. Б.[2], Гришанова А. Ю.[2], Вавилин В. А.[2], Воронцова Е. В.[3]

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЦИТОХРОМА P450 У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

[1]ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, [2]ФИЦ ФТМ, НИИ молекулярной биологии и биофизики, Новосибирск., [3]ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»

Введение. В литературе накоплено огромное количество клинических свидетельств успешной терапии больных лимфомой Ходжкина (ЛХ), связанных с применением полихимиотерапии (ПХТ). Печень — основной орган, обезвреживающий ксенобиотики за счет функционирования ферментов первой фазы метаболизма — цитохромов P450. Функционально значимые полиморфные варианты генов цитохромов CYP1A1 и CYP3A4, принимающих непосредственное участие в биотрансформации химиотерапевтических агентов, могут приводить к изменению ферментативной активности.

Цель работы. Изучение ассоциации полиморфизмов генов цитохромов P450 CYP1A1 и CYP3A4 больных ЛХ с различной эффективностью ПХТ.

Материалы и методы. Были обследованы 77 пациентов с ЛХ, получивших лечение по протоколам BEACOPP, ABVD на базе гематологических отделений ГКБ № 2 и ГНОКБ г. Новосибирска. Оценка эффективности терапии проводилась после 4–6 курсов ПХТ. Все пациенты были разделены на 2 группы: с достижением полной/частичной ремиссии и с прогрессирующим/рефрактерным течением или рецидивом заболевания. Полиморфизмы CYP1A1 rs4646421 C/T, CYP3A4 rs4987161 T/C, CYP3A4 rs28371759 T/C, CYP3A4 rs2740574 A/G определяли методом ПЦР с детекцией в реальном времени в образцах периферической крови на базе ЦКП «Протеомный анализ» ФИЦ ФТМ.

Результаты и обсуждение. Среди пациентов у 59 человек (76,6%) были диагностированы III/IV (74,6%) и II с неблагоприятными факторами риска (25,4%) стадии ЛХ. Полная/частичная ремиссия (ПЭТ-КТ) была достигнута у 43 больных (72,9%). У 16 пациентов (27,1%) было выявлено прогрессирующее/рефрактерное течение (11,9%) или рецидив (15,2%) заболевания. В общей группе частота аллеля CYP1A1 rs4646421 T составляла 14,29%. В группе больных с полной/частичной ремиссией частота этого аллеля не отличалась от частоты в общей группе — 12,77%, а в группе с прогрессирующим/рефрактерным течением или рецидивом была в 1,6 раза выше (22,22%). Для полиморфизма CYP1A1 rs4646421 частоты генотипов в общей группе составляли CC (76,62%), CT (18,18%) и TT (5,19%) и значимо не отличались от частот у пациентов, достигших полной/частичной ремиссии, — CC (78,72%), CT (17,02%) и TT (4,26%). В группе больных с рецидивом или прогрессирующим/рефрактерным течением частота гомозигот CC (66,67%) была ниже, а гетерозигот CT (22,22%) и гомозигот TT (11,11%) — выше, чем в общей группе и в группе больных, достигших ремиссии. Частота встречаемости аллеля CYP3A4 rs2740574 G в общей группе составляла 3,9%, в группе с полным и частичным ответом на ПХТ — 6,38%. Однако в группе пациентов с прогрессирующим/рефрактерным или рецидивирующим заболеванием данный аллель не встречался. Частоты генотипов CYP3A4 rs2740574 в общей группе составили AA (92,21%), AG (7,79%) и GG (0%), у больных, достигших ремиссии, — AA (87,23%), AG (12,77%) и GG (0%). Все пациенты с прогрессирующим/рефрактерным течением или рецидивом имели генотип AA. При исследовании полиморфизмов CYP3A4 rs4987161 и CYP3A4 rs28371759 было выявлено, что все больные ЛХ имели генотипы TT.

Заключение. Выявленные тенденции указывают на необходимость дальнейшего изучения метаболизма ПХТ, что позволит минимизировать развитие нежелательных явлений и повысить качество оказания медицинской помощи.

Шемякина Е. Л.[1], Волкова С. А.[2], Фокина Е. С.[3], Зорина Н. А.[3]

АУТО-ТГСК У ПАЦИЕНТА ПОСЛЕ 4/6 ЛИНИЙ/ПЕРЕКЛЮЧЕНИЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПЕРВИЧНОМ РЕФРАКТЕРНО-РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ ТЕЧЕНИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ (РР ММ) С ПЛАЗМОЦИТОМОЙ БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ

[1]ГБУЗНО ГКБ № 12, поликлиника № 1, [2]ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, [3]ФГБУН «КНИИГ и ПК ФМБА России»

Введение. Увеличение общей выживаемости пациентов с ММ достигнуто благодаря разработке и внедрению различных классов противоопухолевых препаратов и трансплантационных технологий.

Цель работы. Представить терапевтическую стратегию лечения молодого пациента с РРММ.

Материалы и методы. Нами продолжается наблюдение и лечение пациента — мужчины 1970 г.р с РРММ IgG каппа и плазмоцитомой в области правой плечевой кости, получившего за 22 мес. с момента постановки диагноза до достижения максимального ответа на терапию 4/6 линий/переключений непрерывного лечения в условиях дневного стационара поликлиники и ауто-ТГСК в условиях федерального трансплантационного центра. В июле 2019 г. при резком движении у пациента возник патологический перелом правой плечевой кости. В августе обнаружено объемное образование правого плечевого сустава, биопсия выявила опухоль из плазматических клеток с клональной экспрессией каппа цепей. В октябре 2019 г. обнаружена гиперпротеинемия до 111 г/л и моноклональная секреция IgG каппа 31,4 г/л без значимых изменений других показателей крови. Объемное образование правого плечевого сустава визуально достигало размеров головки ребенка. По МСКТ выявлены: остеолитический очаг в теле Th1 (10x11 мм), в головке и верхней трети плечевой кости справа с мягкотканным компонентом (142x132x123 мм). С учетом планирования ауто-ТГСК 18 ноября 2019 г. начато лечение по программе VCD, с прогрессией после 2 курсов (ОБ 149 г/л, М гр 59,5 г/л). 2-я линия с 23 января 2020 г. — курс PAD. М гр — 59,9 г/л, по МСКТ: увеличение размеров плазмоцитомы 227,6x182,4x182,4 мм. Констатирована рефрактерность к бортезомибу. В 3-й линии с 18 февраля 2020 г. проведено RCP № 2 без достижения частичного ответа — ОБ 104,8 г/л, М гр 31,6 г/л, с переключением на триплет IRD с 13 апреля 2020 г. В результате — прирост М гр до 35,5 г/л. Комбинация DRd как 4-я линия с 18 мая 2020 г. С учетом пандемии COVID-19 введение даратумумаба осуществлено в условиях дневного стационара. После 7 мес. терапии DRd достигнут охЧР (М гр 2,6 г/л, ОБ 64 г/л), уменьшение плазмоцитомы до 126x92x107,2 мм. 15 декабря 2020 г. пациент проконсультирован в ФГБУН «КНИИГ и ПК ФМБА России» и в марте 2021 г. после DRd-PACE произведен аферез ПССК. ПЭТ-КТ от 29 июня 2021 г. показала уменьшение размеров плазмоцитомы до 76x115 x95 мм, SUV max 2,6. Ауто-ТГСК — $CD34^+$ в объеме 119 мл осуществлена 3 августа 2021 г. Восстановление клеток

периферической крови на +18 день, выписан на +23 день. В качестве консолидации эффекта с 15 сентября 2021 г. — 2 курса RD, с ноября 2021 г. — монотерапия ревлимидом в дозе 15 мг.

Результаты и обсуждение. В настоящее время клинический и б/х анализ крови без отклонений от нормы. Пациент в процессе решения вопроса о проведении 2-й ауто-ТГСК или протезирования правого плечевого сустава.

Заключение. Преимущественно амбулаторное лечение с адекватным контролем за результатами и своевременной коррекцией терапии с применением всего доступного арсенала противомиеломных терапевтических возможностей, включая ауто-ТГСК, позволило достигнуть терапевтических целей у пациента с клинически агрессивным течением заболевания.

Шервашидзе М. А., Коркина Ю. С., Валиев Т. Т.

МИНИМАЛЬНАЯ ОСТАТОЧНАЯ БОЛЕЗНЬ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР У ДЕТЕЙ С В-ЛИНЕЙНЫМ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Введение. Достижение полной клинико-гематологической ремиссии (ПКГР) для пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) является важным прогностическим фактором, определяющим выживаемость больных. Тем не менее выявление опухолевой популяции клеток, находящихся за пределами возможностей светооптического уровня диагностики, становится не менее значимым предиктором выживаемости. Неслучайно определение минимальной остаточной болезни (МОБ) стало риск-стратифицирующим критерием в современных протоколах терапии ОЛЛ у детей и взрослых.

Цель работы. Оценка показателей общей (ОВ), безрецидивной (БРВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) при В-линейном ОЛЛ с учетом достижения ПКГР и МОБ-статуса.

Материалы и методы. С ноября 2010 г. по сентябрь 2021 г. в исследование включен 131 пациент с впервые установленным диагнозом В-линейный ОЛЛ. Средний возраст больных — 5,4 года. Терапия проводилась по протоколу ALL-IC BFM 2009. Пациентов мужского пола было 60 (45,8%), женского — 71 (54,2%). Цитологический ответ по костному мозгу и МОБ методом проточной цитометрии определялись на 33-й день лечения. Стратификация по группам риска соответствовала критериям протокола.

Результаты и обсуждение. ПКГР на 33-й день терапии зарегистрирована у 124 (94,7%) больных, 5 (3,8%) пациентов не достигли ремиссии и 2 (1,5%) погибли на этапе индукции. При оценке частоты достижения ПКГР в зависимости от группы риска В-линейного ОЛЛ установлено, что в группе стандартного риска (СтР) все пациенты — 25 (100%) — вышли в ПКГР, в группе среднего риска (СР) — 74 (96,1%) — достигли ПКГР, а 3 (7,4%) — нет. В группе высокого риска (ВР) 25 (92,6%) больных оказались в ПКГР к 33-му дню, однако у 2 (7,4%) ее достичь не удалось. При оценке уровня МОБ на 33-й день лечения МОБ-негативный статус был констатирован у 48 (36,6%) пациентов, а МОБ-позитивный — у 79 (60,3%). Среди больных группы СтР МОБ-позитивный статус отмечен у 17 (68%), а МОБ-негативный — у 8 (32%). В группе СР МОБ-позитивный статус был у 45 (58,4%) больных, у остальных 32 (41,6%) — МОБ-негативный статус. В группе ВР большинство детей — 21 (77,8%) — сохранили МОБ-позитивный статус и всего 6 (22,2%) смогли выйти в МОБ-негативный статус. 5-летняя ОВ у больных с ПКГР к 33-му дню терапии составила 91,1±2,9%, тогда как при отсутствии ПКГР — 60±21,9%. БРВ у больных в ПКГР — 84±3,7%, вне ПКГР — 60±21,9%. БСВ больных, достигших ПКГР, — 80,4±4,2% и 60±21,9% для не достигших ПКГР пациентов. ОВ больных с МОБ-негативным статусом на 33-й день лечения составила 88,4±5,6%, у больных с МОБ-позитивным статусом 90,5±3,4%. 5-летняя БРВ при МОБ-негативном и МОБ-позитивном статусе также были примерно одинаковыми (80,4±7,4% и 83,8±4,3% соответственно) равно, как и БСВ — 80,4±7,4% и 79,3±4,8% при МОБ-негативном и МОБ-позитивном статусе соответственно.

Заключение. Достижение ПКГР полностью коррелирует с МОБ-статусом пациента. Стратификация больных на прогностические группы риска с учетом уровня МОБ позволяет своевременно рестратифицировать больных на более интенсивную ветвь терапии, в результате чего удалось достичь показателя 5-летней ОВ 90,5±3,4% у больных В-линейным ОЛЛ при проведении протокола ALL-IC BFM 2009.

Шерстнев А. А., Ковригина А. М.

CD4⁺ Т-КЛЕТОЧНОГО ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЗ МЕЛКИХ И СРЕДНИХ КЛЕТОК

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Первичное кожное CD4+ Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание из мелких и средних клеток (ПК CD4⁺ Т-ЛПЗ) — одна из новых нозологических форм классификации ВОЗ 2017 г., включает кожные поражения в виде солитарных узлов, крайне редко — в виде множественных пятен на коже лица, шеи и верхней части туловища. Прогноз заболевания благоприятный, возможна спонтанная ремиссия после иссечения. Дифференциальный диагноз следует проводить с первичными Т-клеточными лимфомами, а также кожной лимфоидной гиперплазией (псевдолимфомой кожи) и первичной кожной лимфомой из клеток маргинальной зоны. Проблема диагностики обусловлена неоднородностью группы, а также возможностью развития в коже разнообразных доброкачественных лимфоидных гиперпластических процессов, симулирующих злокачественные опухоли.

Цель работы. Охарактеризовать морфологические и иммуногистохимические особенности ПК CD4⁺ Т-ЛПЗ.

Материалы и методы. В исследование включено 17 пациентов (мужчин:женщин 1,1:1,0), медиана возраста — 53 года (23–75 лет). На материале биоптатов кожи из очага поражения («пятно» или «узел») проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследование.

Результаты и обсуждение. Диагноз ПК CD4⁺ Т-ЛПЗ установлен с учетом анамнестических, клинико-лабораторных данных, локализации очага поражения: у 9 пациентов (52,9%) — на коже головы, у 3 (17,6%) — коже туловища, у 1 (5,9%) — коже конечностей, у 4 больных локализация очага осталась неизвестной. При проведении гистологического исследования отмечен нодулярный или нодулярно-диффузный инфильтрат из клеток небольшого и среднего размера в ретикулярном слое дермы и гиподерме в 10 (58,8%) случаях, в ретикулярном слое дермы — в 6 (35,3%), во всех слоях дермы — в 1 (5,9%) случае. В 2 биоптатах кожи обнаружены лимфоидные фолликулы с центрами размножения, в 7 (11,8%) — фокусы стирания эпидермально-дермального соединения по типу лихеноидного дерматита. По результатам иммуногистохимического исследования, в субстрате преобладала Т-клеточная лимфоидная популяция CD4⁺ клеток небольшого и среднего размера с иммунофенотипом Tfh (PD-1, ICOS) и низким уровнем пролиферативной активности. ПЦР-исследование на наличие клональной реаранжировки генов γ-цепи TCR проведено 8 пациентам, из них у 3 (37,5%) обнаружена моноклональность. У 2 (11,8%) больных позднее диагностирован рецидив заболевания.

Заключение. Проведенное исследование позволило изучить и обобщить клинические (солитарный очаг, индолентное течение), морфологические и иммуногистохимические критерии диагноза ПК CD4⁺ Т-ЛПЗ.

Ширяева Ю. К.[1], Гармаева Т. Ц.[1], Лазарева О. В.[1], Лапин В. А.[2], Чабаева Ю. А.[1], Буханик А. А.[1], Куликов С. М.[1], Паровичникова Е. Н.[1], Савченко В. Г.[1]

АНАЛИЗ ОРГАНИЗАЦИИ ОКАЗАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ, В ТОМ ЧИСЛЕ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (СМП/ВМП), В ЯРОСЛАВСКОЙ ОБЛАСТИ (ЯО) С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПИЛОТНЫХ ДАННЫХ ЕДИНОЙ ИНФОРМАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ «ГЕМАТОЛОГИЯ» (ЕИСГ)

[1]ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, [2]ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница»

Введение. В рамках организационно-методической помощи профильным медицинским организациям (МО) 3-го уровня субъектов РФ с 2018 года ведется разработка веб-платформы учета и регистрации гематологических пациентов ЕИСГ.

Цель работы. Оценить возможности использования экспериментального образца ЕИСГ для сбора, хранения и выгрузки данных по профильным пациентам для оценки ряда количественных и качественных показателей оказания СМП/ВМП по профилю «гематология».

Материалы и методы. Было проведено пилотирование ЕИСГ в 2 профильных МО ЯО в 2020–2021 гг. В систему загружены медицинские данные пациентов с заболеваниями системы крови — 5158 карт. Отработана процедура по верификации диагнозов пациентов врачом-гематологом с помощью разработанного кодификатора «Диагностические группы учета» (ДГУ) — целевого инструмента статистического учета и анализа больных заболеваниями системы крови, конструктора надстройки иерархических групп разных уровней (до 7–8-го порядка с молекулярно-генетическими характеристиками) и классификаций, возможностью сопоставления/редактирования взаимосвязей с общепринятыми МКБ-10, ВОЗ 2016–2017 и другими классификациями.

Результаты и обсуждение. Всего было верифицировано по ДГУ 2197 диагнозов профильных больных (42,6%). По предварительно загруженным данным была проведена выборочная сверка предварительного диагноза в картах учета пациентов — 504 (10%). При анализе полученных данных было показано примерно схожее распределение нозологических форм/диагнозов по кодам МКБ-10: почти 40% составили пациенты с гемобластозами, что обусловлено моделью оказания СМП/ВМП в ЯО (гематологическая служба региона базируется в многопрофильной МО 3-го уровня без деления целевой популяции). При анализе предварительных диагнозов больных по кодам МКБ-10 доля опухолевых и неопухолевых заболеваний составила 36 и 57% соответственно. Ранее, при сравнении кодов диагнозов опухолевых и неопухолевых заболеваний системы крови по ДГУ, были выявлены выраженные различия (85 и 12% соответственно), что является прямым признаком, подтверждающим необходимость использования ДГУ с целью более точного единообразного кодирования диагнозов. Получены данные по уровням распределения детализации верифицированного диагноза, которые косвенно могут свидетельствовать о соответствии выполняемых лабораторно-диагностических мероприятий с учетом маршрутизации пациентов и логистики биологических образцов в федеральные центры. Следует отметить, что была выделена группа неуточненных/неопределенных диагнозов по ДГУ.

Заключение. Проведена инвентаризация данных пациентов, предварительно «загруженных» в систему: не осуществляли проспективную регистрацию первичных пациентов. Подтверждена необходимость проведения обязательной процедуры по верификации диагноза врачом-гематологом на основе ДГУ. ЕИСГ является базовым инструментом, обеспечивающим реализацию системы учета, регистрации, диспансерного наблюдения больных по профилю «гематология», наряду с данными территориальных органов ФОМС и формированием единого регистра больных заболеваниями системы крови в субъектах РФ.

Штыркова С. В., Клясова Г. А., Данишян К. И.

ДИАГНОСТИКА ПЕРИАНАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЕВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Перианальные инфекционные поражения, развивающиеся в условиях тяжелой иммуносупрессии, существенно отличаются от классических аноректальных абсцессов у иммунокомпетентных больных.

Цель работы. Изучить клинические признаки перианальной инфекции (ПИ) у пациентов с гемобластозами.

Материалы и методы. В проспективное исследование (2016–2020 гг.) были включены пациенты с ПИ и опухолевыми заболеваниями системы крови. Были изучены клинические, рентгенологические, микробиологические признаки ПИ.

Результаты и обсуждение. Проанализировано 158 эпизодов ПИ у 133 пациентов (м/ж 65/68; медиана возраста 45 лет (18–74)). Постоянным клиническим признаком ПИ явилась аноректальная боль, которая встречалась во всех наблюдениях. Гипертермия ≥38 °С выявлена в 74,1%. Воспалительные изменения параректальных тканей отмечены в 145 (91,8%) из 158 эпизодов ПИ: инфильтраты в 98 (62%), абсцессы в 33 (20,9%), некрозы в 14 (8,9%). Образование полостей в параректальной клетчатке у пациентов с тяжелой нейтропенией отмечено в 12 (7,6%) случаях. Визуализация патологического очага с помощью МРТ/КТ была необходима в 39 (24,7%) случаях. Несоответствие клинических данных и изменений, зарегистрированных при МРТ/КТ, было отмечено в 9 (5,7%) эпизодах. Заболевания анального канала явились предикторами развития ПИ у большинства пациентов: инфицирование анальных трещин стало причиной развития ПИ в 52,5% эпизодов, параректальных свищей в 19,6%, эрозий и язв перианальной кожи в 11,4%. Энтеробактерии составили 108 (67%) из 162 патогенов, выделенных из прямой кишки в момент ПИ. Резистентные микроорганизмы: 61 (37,6%) — энтеробактерии БЛРС, 16 (9,9%) — энтерококки, устойчивые к ванкомицину. Инфекции кровотока зарегистрированы в 28 эпизодах, совпадение микроорганизмов, выделенных из прямой кишки и крови, получено в 13 (8,2%) эпизодах ПИ.

Заключение. Диагноз перианальной инфекции может быть установлен на основании совокупности клинических признаков. Наиболее частыми признаками ПИ являются аноректальная боль и поражение параректальных тканей, выявленное клинически или при помощи методов визуализации (МРТ/КТ/УЗИ). Визуализация необходима для верификации наличия аноректальных абсцессов и свищей.

Шутов С. А., Данишян К. И.

ПРОБЛЕМЫ «УПРАВЛЯЕМОСТИ» ГЕМОСТАЗА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ У ПАЦИЕНТОВ С ИНГИБИТОРНОЙ ФОРМОЙ ГЕМОФИЛИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Наличие ингибиторов к факторам свертывания крови осложняет течение заболевания у 15–32% больных гемофилией. Любое оперативное вмешательство у пациентов этой группы сопряжено с высоким риском развития тяжелых геморрагических осложнений как во время операции, так и в послеоперационном периоде, что требует обеспечения надежного гемостаза и четкого лабораторного контроля эффективности проводимой гемостатической терапии.

Цель работы. Обозначить актуальные проблемы обеспечения гемостаза при выполнении хирургического вмешательства у больных ингибиторной формой гемофилии.

Материалы и методы. Выполнен анализ 5 хирургических вмешательств у больных ингибиторной формой гемофилии. Все операции выполнены в ФГБУ «НМИЦ гематологии» в период 2016–2020 гг. Медиана возраста составила 46 лет. Все хирургические вмешательства были выполнены на органах брюшной полости: 4 операции с использованием лапароскопического доступа (1 холецистэктомия, 2 герниопластики, 1 уретеролитотомия) и 1 «открытое» оперативное вмешательство — герниопластика. Гемостатическая терапия осуществлялась АИКК и rFVIIa.

Результаты и обсуждение. Осложнения в послеоперационном периоде были зафиксированы в 4 случаях — у трех больных были геморрагические осложнения, у 1 больного — тромботические. Геморрагические осложнения наблюдались в первые сутки после операции и требовали коррекции гемостатической терапии. Решающим фактором критического тромбоза селезеночной артерии одного из пациентов явилось повышение коагуляционного потенциала крови при введении rFVIIa на фоне истощения фибринолитической системы (удлинение XIIa-зависимого фибринолиза с 25 до 75 минут) и снижения активности антитромбина III, участвующего в инактивации FVIIa, до 81%.

Заключение. Применение стандартных протоколов гемостатической терапии не обеспечивает надежного и безопасного гемостаза при ингибиторной форме гемофилии. При назначении гемостатической терапии больным гемофилией необходимо учитывать индивидуальные особенности каждого конкретного пациента: компенсаторные механизмы свертывающей системы, коморбидную патологию, изменение клинической ситуации. Для персонализированного подбора схемы гемостатической терапии и контроля системы гемостаза в реальных физиологических условиях необходимо до хирургического вмешательства и на протяжении периоперационного периода оценивать результаты всех возможных гемостазиологических тестов как рутинных, так и интегральных, для снижения риска геморрагических и тромботических осложнений.

Шутов С. А., Данишян К. И., Галстян Г. М.

ТЯЖЕЛЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ СТЕРНАЛЬНОЙ ПУНКЦИИ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Риск фатальных осложнений при выполнении стернальной пункции составляет около 0,05%. В среднем расстояние от грудины до восходящего отдела аорты у мужчин колеблется от 4,2 до 47,6 мм (медиана — 23,6 мм), у женщин от 5,2 до 38,4 мм (медиана — 21,3 мм). В 3,6–4,3% случаев это расстояние не превышает 10 мм. Кроме того, в грудине могут встречаться скрытые отверстия, частота которых колеблется от 3,1 до 27,4%. При выполнении стернальной пункции через эти отверстия возможно повреждение перикарда, сердца и крупных сосудов, что, как правило, приводит к летальному исходу.

Цель работы. Определить пути снижения риска тяжелых геморрагических осложнений стернальной пункции.

Материалы и методы. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» в течение последних двух лет было выполнено два хирургических вмешательства, имевших целью ликвидировать потенциально фатальное осложнение стернальной пункции. Клиническое наблюдение 1. Больная М., 51 г., диагноз «хроническое миелопролиферативное заболевание — первичный миелофиброз, фиброзная стадия» был установлен в 2017 г. С целью цитогенетического исследования костного мозга была пунктирована рукоятка грудины в области II межреберья иглой 14G с ограничителем на 1,5 см. В момент пункции было зафиксировано струйное поступление крови, через несколько минут коллапс: бледность кожных покровов, тризм жевательных мышц, снижение артериального давления до 60/40 мм рт. ст. Госпитализирована в отделение реанимации. По данным КТ органов грудной клетки и Эхо-ЭКГ выявлено скопление крови со сгустками в полости перикарда, пропитывание клетчатки переднего средостения. Нестабильность гемодинамических показателей, т.е. клинические проявления тампонады сердца, явилась показанием для выполнения экстренного хирургического вмешательства. Была выполнена торакотомия слева, рассечение перикарда, ревизия и санация полости перикарда. Послеоперационный период протекал без осложнений. Клиническое наблюдение 2. Больной Р., 21 г., диагноз «апластическая анемия, сверхтяжелая форма» был установлен в 2021 г. Через сутки после выполнения стернальной пункции в стандартной точке по данным Эхо-ЭКГ был обнаружен массивный гомогенный перикардиальный выпот, сдавление предсердия на 50%, правого желудочка на 20%, дилатация нижней полой вены, снижение систолической функция левого желудочка до 47%. Поскольку признаков тампонады сердца не было, для удаления крови была выполнена пункция перикарда в IV межреберье по среднеключичной линии. Рецидива гемоперикарда зафиксировано не было. Была продолжена специфическая терапия основного заболевания.

Результаты и обсуждение. Несмотря на то что стернальная пункция выполнялась в обоих случаях опытными специалистами с соблюдением всех необходимых технических условий, были зафиксированы тяжелые осложнения геморрагического характера, что потребовало выполнения хирургических вмешательств.

Заключение. Для профилактики фатальных осложнений при планировании стернальной пункции целесообразно перед процедурой выполнение одного из видов лучевого исследования грудной клетки для выявления анатомических особенностей строения грудины и топографического расположения сосудов.

Щербакова О. В., Водолазская Т. В., Прасолов Н. В., Мишин Г. В.

РАЗВИТИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРТЕРМИИ У ПАЦИЕНТА С ГЕМОФИЛИЕЙ А

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Злокачественная гипертермия (ЗГ) — это фармакогенетическое гиперметаболическое состояние скелетной мускулатуры у предрасположенных пациентов в ответ на общую анестезию с использованием ингаляционных анестетиков и деполяризующих миорелаксантов (сукцинилхолина). ЗГ развивается у пациентов с аутосомно-доминантным нарушением внутриклеточного

кальциевого гомеостаза в скелетной мускулатуре, связанное с дефектом рианодинового рецептора (RyR1), приводящее к неконтролируемому гиперметаболизму мышечной ткани, под воздействием триггерных факторов, к которым относятся галогенсодержащие ингаляционные анестетики (энфлюран, изофлюран, севофлюран, десфлюран и др.) и сукцинилхолин.

Цель работы. Описание случая злокачественной гипертермии.

Материалы и методы. Рассмотрен клинический случай развития злокачественной гипертермии у пациента 17 лет, страдающего наследственным дефицитом VIII фактора, которому планировалась операция: артролиз правого голеностопного сустава по поводу деформирующего артроза в условиях эндотрахеальной анестезии. Ранее оперативных вмешательств и общих анестезий не было.

Результаты и обсуждение. Пациенту была выполнена индукция анестезии (фентанил + пропофол), миоплегия — рокуроний, интубация трахеи, начата ИВЛ с подачей ингаляционного анестетика севофлюрана 2об%. В течение пяти минут развилась тахикардия до 120 в минуту, гипертермия до 38 градусов, резкое повышение CO_2 от нормальных значений до 60 мм рт. ст., по данным капнографии, не поддающееся коррекции за счет изменений параметров ИВЛ. Подача ингаляционного анестетика прекращена. Выполнена замена дыхательного контура, введен дексаметазон, выполнены мероприятия по охлаждению пациента и форсированный диурез. От оперативного вмешательства было решено отказаться. Пациент находился на продленной ИВЛ в течение двух часов. Состояние стабилизировалось, клиническая симптоматика полностью регрессировала. В описанном случае степень достоверности причинно-следственной связи клинического события с примененным препаратом севофлюран расценена как возможная. С целью выявления и оценки информации о случае развития ЗГ проводится молекулярно-генетическое исследование.

Заключение. ЗГ — одно из немногих наследственных заболеваний, для которых врач-анестезиолог является первым специалистом в плане диагностики и дифференциальной диагностики, поскольку клиническая картина этого патологического состояния развивается интраоперационно. Быстрое устранение пускового агента — севофлюрана — из дыхательного контура позволило перевести ЗГ в абортивную форму течения и избежать фатальных осложнений.

Щербинин А. А.[1], Решетова А. И.[2], Бадаев Р. Ш.[2], Заммоева Д. Б.[2], Бабенецкая Д. В.[2], Гиршова Л. Л.[2], Будаева И. Г.[2], Точеная Е. Н.[2], Вабищевич Р. И.[2], Петров А. В.[2], Жукова Н. О.[2], Кулемина О. В.[2], Стругов В. В.[2], Сиордия Н. Т.[2], Ломаиа Е. Г.[2], Алексеева Ю. А.[2], Моторин Д. В.[2]

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТЕРАПИИ ГЕМТУЗУМАБ ОЗОГАМИЦИНОМ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕДУЮЩЕЙ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ОМЛ

[1]Областной онкологический диспансер, [2]НМИЦ им. В.А. Алмазова

Введение. Становится предпочтительным использовать гемтузумаб озогамицин (ГО) в качестве усиления стандартной химиотерапии ОМЛ. Однако остается недостаточно данных о безопасности применения ГО, особенно перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), в связи с повышенным риском развития веноокклюзионного заболевания печени / синдрома синусоидальной обструкции (ССО/ВОБ), связанным с использованием ГО.

Цель работы. Оценить эффективность и безопасность применения ГО в редуцированной дозе (3 мг/м^2) перед аллогенной ТГСК у пациентов с CD33$^+$ ОМЛ и CD33$^+$ миелоидной саркомой.

Материалы и методы. Используя базу данных отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний с блоком трансплантации костного мозга № 2 в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», был проведен ретроспективный анализ результатов ТГСК у 17 пациентов от 24 до 60 лет с CD33$^+$ ОМЛ (n=16) и CD33+ миелоидной саркомой (n=1), перенесших ТГСК в период с 2014 по 2020 год, получивших в ходе предтрансплантационной терапии по меньшей мере одну дозу ГО либо в виде монотерапии, либо в сочетании с другими химио- (ХТ) и/или иммунотерапевтическими агентами. На момент начала терапии ГО пациенты имели различный статус по основному заболеванию: 7 пациентов находились в рецидиве заболевания (5 пациентов с первым рецидивом, 2 пациента со вторым рецидивом), у 10 пациентов было констатировано рефрактерное течение заболевания. Медиана срока между последней проведенной ХТ и введением ГО составила 44 дня. Статус пациентов по заболеванию на момент ТГСК: 5 пациентов находились в MRD-негативной полной ремиссии (ПР), 3 пациента — в MRD-позитивной ПР, 2 пациента — в MLFS и 6 пациентов в прогрессии. Медиана срока между последним введением ГО и аллогенной ТГСК составила 51 день. У всех пациентов ГО вводился в суточной дозе 3 мг/м^2 (максимально 5 мг) по схеме Д1 (Д4, Д7).

Результаты и обсуждение. Восстановление гемопоэза произошло у 12 пациентов (71%). При этом медиана восстановления уровня тромбоцитов более 20 000 кл/мкл составила 27 дней (13–119 дней), уровня лейкоцитов более 1000 кл/мкл — 15 дней (13–54 дня), уровня нейтрофилов более 500 кл/мкл — 15 дней (13–50 дней). Острая РТПХ 1–4 в посттрансплантационном периоде отмечалась у 7 пациентов. При этом острая РТПХ 3–4 у 2 пациентов. Ранняя летальность (в первые 30 дней после аллогенной ТГСК) составила 24% (n=4). Общая летальность за все время наблюдения составила 59% (n=10). В период между введением первой дозы ГО и алло-ТГСК, а также после алло-ТГСК ни у одного из пациентов не отмечалось ССО/ВОБ. Медиана ОВ составила 377 дней (201–553 дня, ДИ 95%). Однолетняя ОВ составила 50,5% (рис. 1). Медиана БРВ составила 115 дней (80–150 дней, ДИ 95%). Однолетняя БРВ составила 32,9% (рис. 2).

Заключение. Применение ГО в редуцированной дозе (3 мг/м^2) перед аллогенной ТГСК представляется нам эффективной и безопасной опцией у пациентов с CD33$^+$ ОМЛ и CD33$^+$ миелоидной саркомой. Влияние ГО на эффективность и безопасность последующей аллогенной ТГСК требует дальнейшего изучения. Редукция дозы ГО привела к значительному уменьшению его гепатотоксичности и снижению частоты ССО/ВОБ.

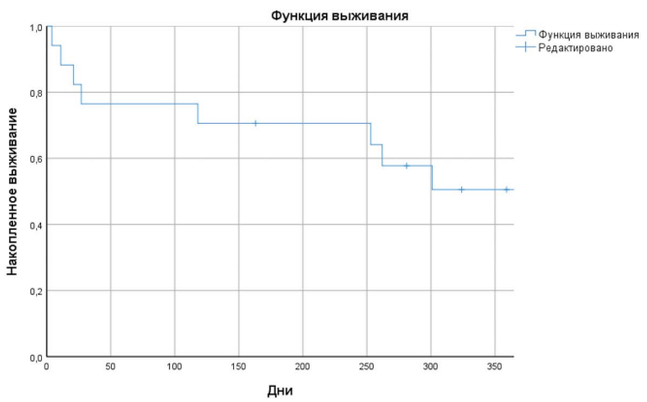


Рис. 1. Однолетняя общая выживаемость

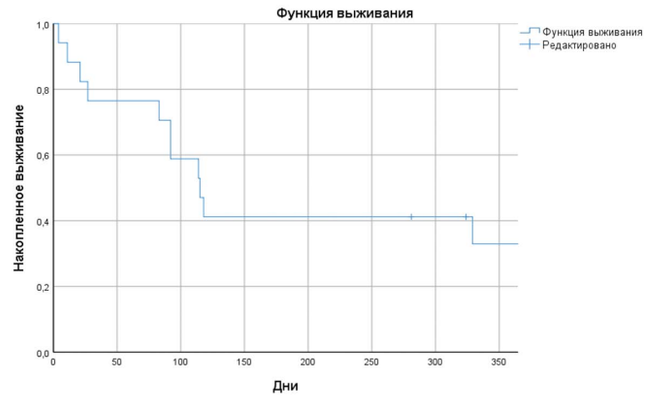


Рис. 2. Однолетняя безрецидивная выживаемость

Щецова О. О., Королева Д. А., Звонков Е. Е.

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БРЕНТУКСИМАБ ВЕДОТИНА В КОМБИНАЦИИ С КУРСОМ ХИМИОТЕРАПИИ ABD У ПАЦИЕНТА С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА (ЛХ). ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Примерно 20% пациентов с ЛХ старше 60 лет. Учитывая тяжелую коморбидность в этой группе больных, применение стандартной химиотерапии ограничено, что, возможно, является основной причиной неблагоприятных результатов у этих пациентов. Перспективно использование комбинации ПХТ и таргетной терапии с целью сохранения эффективности и снижения токсичности.

Цель работы. Представить собственный опыт применения брентуксимаб ведотина в комбинации с курсом химиотерапии по программе ABD у пожилого пациента с лимфомой Ходжкина.

Материалы и методы. Пациент Ж., 66 лет. В 2016 г. впервые появилась выраженная потливость в ночные часы, боли в грудной клетке, одышка, повышение температуры тела до 38,5 °С. При обследовании по данным ПЭТ/КТ были выявлены очаги патологического накопления РФП в периферических и внутригрудных лимфоузлах с формированием ретростернального конгломерата до 8,0 х 5,7 х 8,7 см, SUVmax до 23,85 (рис. 1). По данным гистологического и иммуногистохимического исследований биоптата лимфоузла был установлен диагноз лимфомы Ходжкина, вариант нодулярный склероз, NS II типа, EBV-, CD20-. Учитывая возраст пациента, сопутствующую патологию, наличие экспрессии $CD30^+$ опухолевыми клетками, было проведено 4 курса по программе BV-ABD (с введением брентуксимаб ведотина в дозе 100 мг/сутки в 0 и 14 дни курса).

Результаты и обсуждение. Уже после 1-го курса получен эффект в виде уменьшения размеров лимфоузлов на 30%. После 4 курсов была достигнута полная ПЭТ-негативная ремиссия (рис. 2). Проведение курсов ХТ в сочетании в брентуксимабом осложнялось развитием инфекционных осложнений: двухсторонняя пневмония, стоматит. Гематологической токсичности зарегистрировано не было. При сроке наблюдения 36 месяцев у пациента сохраняется полная ремиссия заболевания.

Заключение. Опыт применения брентуксимаб ведотина в комбинации с курсом химиотерапии BV- ABD у пациента с лимфомой Ходжкина оказался успешным. Для этой группы больных оправдано применение схем ХТ с минимальным цитостатическим воздействием и интеграция таргетных препаратов в первую линию терапии.

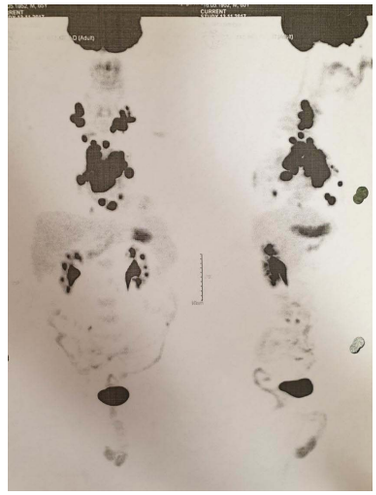


Рис. 1



Рис. 2

Эль-Хатиб М. А.[1], Склянная Е. В.[1], Старченко С. В.[2], Макарова М. В.[2], Сидорова О. В.[2]

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ АНТРАЦИКЛИНОВЫМИ АНТИБИОТИКАМИ

[1]ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», [2]Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака

Введение. Антрациклиновые антибиотики широко применяются в лечении онкологических заболеваний. Но кардиотоксичность, обусловленная их применением, в значительной степени лимитирует их использование. Одним из возможных механизмов токсического действия на сердце является активация системы перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Цель работы. Изучение динамики показателей ПОЛ и антиоксидантной системы (АОС) у пациентов различных возрастных групп, получающих терапию антрациклиновыми антибиотиками.

Материалы и методы. Обследовано 155 пациентов (88 мужчин и 67 женщин), не имевших патологии сердечно-сосудистой системы в анамнезе, получавших антрациклины в составе различных схем полихимиотерапии по поводу онкогематологических заболеваний. Больные были разделены на две группы в зависимости от возраста — 1-ю группу составили 67 больных в возрасте от 21 до 44 лет, 2-ю — 88 пациентов в возрасте от 45 до 74 лет. Пациентам проводилась оценка состояния системы ПОЛ, а также ферментативного и неферментативного звеньев АОС дважды: до начала лечения и после окончания антрациклин-содержащей химиотерапии.

Результаты и обсуждение. Исходно между пациентами различных возрастных групп до проведения химиотерапии были выявлены статистически значимые различия в состоянии системы ПОЛ. Концентрация диеновых конъюгат в группе пациентов пожилого возраста была достоверно (p=0,0299) выше на 0,33 мкмоль/л (95% CI: 0,03–0,68) — 6,58 [5,82; 7,31] мкмоль/л против 5,91 [5,41; 7,04]. Значимых различий в концентрации малонового диальдегида между двумя группами до лечения не выявлено (p=0,072). Показатели активности АОС достоверно отличались в двух группах. Активность каталазы и супероксиддисмутазы (SOD) в группе молодых пациентов была достоверно выше на 20,43 мкКат/л (95% CI: 12,33–28,77; p=0,003) — 108,89 [83,99; 125,39] против 87,52 [70,18; 101,98] и 49,5 Ед/мл (95% CI: 39,11–60,56; p<0,0001) — 230,67 [200,73; 255,35] против 174,65 [154,75; 203,88] соответственно. Уровень восстановленного глутатиона (GSH) также был исходно достоверно выше на 160,1 мкмоль/л (95% CI: 671,9–1146,5; p<0,0001) в группе молодых пациентов — 1073,77 [814,87; 1278,77] против 985,91 [806,47; 1173,44]. При повторном исследовании в обеих группах выявлено достоверное (p<0,001) увеличение показателей ПОЛ. При повторном исследовании состояния АОС выявлено повышение активности каталазы на 19,3 мкКат/л (95% CI: 11,16–27,01; p<0,0001), SOD на 49,82 Ед/мл (95% CI: 33,65–64,78; p<0,0001), уровня GSH на 217,98 мкмоль/л (95% CI: 98,86–328,57; p=0,0004) в группе молодых лиц. При этом в группе пациентов пожилого возраста значимых изменений показателей АОС на фоне химиотерапии выявлено не было (p>0,05).

Заключение. У пациентов как молодого, так и пожилого возраста, получающих терапию антрациклиновыми антибиотиками, происходит развитие окислительного стресса, проявляющееся в нарастании концентрации первичных и вторичных продуктов ПОЛ. В группе молодых лиц на фоне терапии антрациклинами происходит активация АОС, причем как ферментативного, так и неферментативного звеньев, напротив, в группе пожилых пациентов активации АОС не происходит.

Эль-Хатиб М. А., Склянная Е. В., Зинкович М. И.

ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЦА И БИОМАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП НА ФОНЕ ТЕРАПИИ АНТРАЦИКЛИНОВЫМИ АНТИБИОТИКАМИ

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

Введение. Антрациклины широко используются в лечении онкогематологических заболеваний. Однако кардиотоксичность на фоне их применения значимо снижает качество и продолжительность жизни больных, излечившихся от основного заболевания.

Цель работы. Оценка изменений внутрисердечной гемодинамики, а также уровней тропонина I и N-терминального пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP) при достижении средних кумулятивных доз антрациклинов (250 мг/м^2 по доксорубицину) у пациентов различных возрастных групп.

Материалы и методы. В исследование включены 155 пациентов, не имевших патологии сердечно-сосудистой системы в анамнезе, получавших антрациклины в составе различных схем полихимиотерапии. Больные разделены на две группы в зависимости от возраста — 1-ю группу составили 67 больных от 21 до 44 лет, 2-ю — 88 пациентов от 45 до 74 лет. Пациентам дважды выполнялась трансторакальная эхокардиография и определение уровней кардиальных биомаркеров.

Результаты и обсуждение. Исходно и в динамике значимых различий в структурных параметрах сердца не выявлено (p>0,05). Среди показателей, оцениваемых посредством импульсно-волновой допплерографии, выявлены значимые различия (p<0,001). У молодых лиц исходно пик Е был достоверно (p<0,0001) выше на 18,2 см/с (95% CI: 12,4–23,1), после проведения химиотерапии — на 17,3 см/с (95% CI: 11,4–23,4) (p<0,0001). Пик Е` в группе молодых лиц был достоверно (p<0,0001) выше на 7,13 см/с (95% CI: 6,04–8,38) — до лечения и на 7,19 см/с (95% CI: 6,02–8,47) — после лечения (p<0,0001). Отношение E/E' было значимо (p<0,0001) ниже у молодых больных на 2,96 усл. ед. (95% CI: 2,22–3,81) до химиотерапии и на 3,06 усл. ед. (95% CI: 2,31–3,84) — после лечения (p<0,0001). При этом терапия антрациклинами не привела к появлению значимых отличий (p>0,05) показателей в динамике. Исследование концентраций тропонина I и NT-proBNP показало отсутствие достоверных (p>0,05) различий между группами исходно. Частота встречаемости уровней биомаркеров выше референтных пределов исходно составила 32,8% (22 чел.) и 61,1% (41 чел.) случай соответственно в группе молодых лиц и 36,4% (32 чел.) и 51,3% (45 чел.) случаев соответственно в группе пациентов старшего возраста. Отличий по частоте встречаемости повышения тропонина I (p=0,64) и NT-proBNP (p=0,21) выше референтных пределов между группами не было. При повторном исследовании в обеих группах выявлено значимое (p<0,0001) увеличение концентраций тропонина I и NT-proBNP, но достоверных межгрупповых различий не было (p>0,05).

Заключение. На фоне введения антрациклинов значимых изменений структурных показателей и параметров диастолической функции не выявлено. Межгрупповые различия значений E и E' обусловлены естественными физиологическими процессами старения и проявляются нарушением диастолической податливости стенок ЛЖ вследствие возрастных изменений состава и структуры соединительнотканного матрикса. Терапия антрациклинами у всех больных приводила к значимому повышению сывороточных концентраций тропонина I и NT-proBNP, но достоверных межгрупповых различий при этом не выявлено.

Ярёменко А. И.[1], Баранова И. Б.[2], Попова М. О.[2], Роднева Ю. А.[2], Долгов О. И.[1], Зубарева А. А.[1], Николаев И. Ю.[2], Пинегина О. Н.[1], Зайцева А. Н.[2], Швецов А. Н.[2], Быкова Т. А.[2], Паина О. В.[2], Голощапов О. В.[2], Кондрашов М. А.[2], Бондаренко С. Н.[2], Зубаровская Л. С.[2], Климко Н. Н.[3], Кулагин А. Д.[2]

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ИНВАЗИВНОГО МИКОЗА КОСТЕЙ ЛИЦЕВОГО ОТДЕЛА ЧЕРЕПА У ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ И ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ SARS-COV-2

[1]ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, [2]НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, [3]СЗГМУ им. И.И. Мечникова; ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Введение. Увеличилась частота инвазивных микозов (ИМ) с поражением орофациальной области. Традиционные фоновые иммунодефицитные состояния дополнило состояние после новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

Цель работы. Анализ группы риска, течения, диагностики и хирургического лечения пациентов с ИМ с поражением орофациальной области.

Материалы и методы. С 2010 по 2021 г. в НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой — 3 случая ИМ у гематологических пациентов, 6 случаев в клиниках ПСПбГМУ Павлова И.П, 5 из них у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Результаты и обсуждение. Пациенты с ИМ с поражением костей лицевого отдела черепа (n=9) имели следующие фоновые состояния: реципиенты алло-ТГСК (n=3); пациенты взрослого возраста, получавшие продолжительное время высокие дозы ГКС, в связи с тиреоидитом (n=1), для лечения COVID-19 вместе с высокопоточной назальной оксигенотерапией (n=5). Частота ИМ с поражением костей лицевого отдела черепа у реципиентов алло-ТГСК в клинике НИИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в период наблюдения составила менее 0,1%. Основными клиническими проявлениями ИМ были: лихорадка выше 38 °С — 37,5%, гиперемия и локальный отек лица — 100%, нарушение носового дыхания — 25%, боль/давление и чувство переполнения в области лица — 100%, локальное онемение лица — 75%. Всем пациентам выполнялся объективный и эндоскопический осмотр полости носа, компьютерная томография черепа, биопсия с гистологическим, микробиологическим, микологическим исследованием биоптата: прямая микроскопия с окраской калькофлюор белым и культуральное исследование. У 1 пациентки выявлено поражение нижней челюсти и тканей шеи; у 8 — верхней челюсти, у 2 — скуловой кости, у 2 — костей носа, у 8 — придаточных пазух носа. КТ-признаки ИМ были: полное снижение пневматизации пазух носа — 100%, деструкция костной ткани — 100%. Диагноз ИМ был установлен на основании микологического исследования в 100% случаев: мукормикоз (n=6), аспергиллез (n=1), сочетание мукормикоза и аспергиллеза (n=2). Культура возбудителя была получена у 4 пациентов: *Rhizopus* spp — 25% (n=1), *Rhizomucor* — 25% (n=1), *Aspergillus fumigatus* — 25% (n=1), сочетание *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus* и *Rhizopus arrizus* — 25% (n=1). У 75% пациентов применялась системная противогрибковая терапия с учетом чувствительности возбудителей. Хирургическое лечение: некрэктомия (37,5%); резекция верхней челюсти, скуловой кости, костей носа в пределах здоровых тканей (62,5%).

Заключение. ИМ с поражением костей лицевого отдела черепа и мягких тканей являются редким осложнением у гематологических пациентов, однако появилась новая группа риска — COVID-19 с применением ГКС и высокопоточной назальной оксигенотерапии. Для успеха важен мультидисциплинарный подход, контроль основного заболевания, хирургическая тактика и лекарственная терапия, определяются конкретным

возбудителем. Хирургическое лечение приводит к возникновению дефектов, ухудшающих качество жизни и социальную адаптацию. Требуется учет случаев ИМ после COVID-19, обеспечение лекарственной терапией и проспективное исследование для определения оптимальной лечебной тактики.

Ярош И. В.[1], Мисюрин В. А.[2], Рудакова А. А.[2], Лыжко Н. А.[2], Газизова А. Р.[3], Дмитриева М. В.[2], Бармашов А. Е.[2], Тихонова Н. А.[3], Алексеева А. В.[3]

ЛИПОСОМАЛЬНАЯ СИСТЕМА ДОСТАВКИ БЕЛКОВ С ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ В ЦИТОПЛАЗМУ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК В КАЧЕСТВЕ АЛЬТЕРНАТИВЫ CAR-T-КЛЕТКАМ

[1]ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), [2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, [3]ООО «Генотехнология», Москва

Введение. В настоящее CAR-T-клетки завоевывают рынок противоопухолевых вакцин. При несомненной эффективности CAR-T-клетки обладают рядом неустранимых недостатков. В числе этих недостатков — высокая стоимость, длительный срок производства и очень короткий срок хранения, необходимость транспортировки в жидком азоте и высокий риск побочных эффектов во время применения. Необходимо отметить, что для выполнения своих функций CAR-T-клетки используют протеазу гранзим B (Гр B). Гр B является мощнейшим белком-инициатором каспазного каскада и запуска апоптоза в клетке, в том числе в опухолевой. Благодаря этому Гр B сам по себе может использоваться как противоопухолевое средство. Цель настоящего исследования — разработать контейнеры для доставки Гр B и других протеолитических белков в опухолевую клетку.

Цель работы. Разработать принципиально новую систему доставки белков с протеолитической активностью на основе липосом в цитоплазму опухолевых клеток в качестве альтернативы CAR-T-клеткам.

Материалы и методы. В нашем исследовании использовались мышиный Гр B и трипсин, который обладает значительно меньшей стоимостью по сравнению с Гр B. Эти белки были нагружены в липосомы по протоколу, предложенному Бенгхемом. Липосомы, содержащие трипсин, были добавлены в культуральную среду с клетками меланомы mel Kor и A875, клетками рака молочной железы SK-BR-3. Цитотоксический тест проводился методом MTT. Для статистического анализа использовался критерий Уилкоксона.

Результаты и обсуждение. Эффективность включения Гр B и трипсина в липосомы составляла более 90%. Размер полученных липосом составлял от 270 до 320 нм. Клетки линий mel Kor, A875 и SK-BR-3 погибали в присутствие липосом с трипсином (p менее 0,01 для всех линий). Цитотоксичность 0,05 мг/мл липосомального трипсина на линии mel Kor составила 22%, 10% на линии A875 и 9% на линии SK-BR-3. Наблюдалось дозозависимое снижение цитотоксичности липосомального трипсина. IC50 определить не удалось, так как не наблюдалось гибели 50% клеток. Ввиду малого количества Гр B мыши цитотоксичность его липосомальной формы была исследована только на линии mel Kor и показала цитотоксическую реакцию на уровне 10% при концентрации 25 пг/мл. При снижении концентрации липосомального Гр B также снижалась цитотоксичность (p=0,0325).

Заключение. Эксперименты показали принципиальную возможность включения протеолитических белков в состав липосомы. Полученные липосомы обладали цитотоксической активностью против опухолевых линий. В будущем мы планируем использовать большую концентрацию Гр B для нахождения IC50 его липосомальной формы.

Яцык Г. А., Грибанова Е. О., Соркина О. М., Гаврилина О. А., Волков Н. В., Модел С. В., Паровичникова Е. Н.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ МОДИФИЦИРОВАННОГО ПРОТОКОЛА СКАНИРОВАНИЯ ГРУДНОЙ ПОЛОСТИ, СРЕДОСТЕНИЯ И МИОКАРДА С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ У БОЛЬНОЙ С Т-ЛИМФОБЛАСТНОЙ ЛИМФОМОЙ/ЛЕЙКОЗОМ

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Введение. Известно, что Т-лимфобластные лимфомы миокарда встречаются редко, диагностика на ранних стадиях развития крайне важна из-за развивающихся угрожающих жизни нарушений ритма. По этой причине проведение полихимиотерапии у этой категории пациентов требует особой осторожности и мультидисциплинарного подхода.

Цель работы. Изучить степень распространенности опухоли, объема вовлечения структур сердца, инфильтрации опухолью правого предсердия и миокарда левого желудочка.

Материалы и методы. Исследование выполнено на магнитно-резонансном томографе Ingenia производства компании Philips, с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла, по модифицированному протоколу грудной полости, средостения и миокарда с использованием 32-канальной катушки dS FlexCoverage Anterior. Встроенной катушки dS FlexCoverage Posterior. Применялись импульсные последовательности: sSSh_BH, BFFE_M2D, PSIR_TFE, sBTFE_BH, PD_TSE, sSSh_FB по короткой и длинной оси сердца с синхронизацией по ЭКГ. В качестве контрастного усиления внутривенно вводили гадовист в дозе 0,1 ммоль/кг.

Результаты и обсуждение. Больной 1981 года рождения, в связи с нарастающей одышкой проведено обследование. 30 декабря 2020 г. выполнены: биопсия шейного лимфатического узла, трепанобиопсия, по результатам которых установлен диагноз: Т-лимфобластная лимфома с иммуногистохимическими признаками экстрамедуллярного субстрата Т-ОЛЛ из ранних предшественников. По данным магнитно-резонансной томографии были выявлены: увеличенные парааортальные лимфатические узлы до 25х47 мм, в переднем средостении справа опухолевое образование размерами 50х110 мм, которое инфильтрировало перикард, вовлекало в процесс стенку правого предсердия на протяжении 18 мм (рис. 1а). По заднебоковой стенке левого желудочка визуализировалось опухолевое образование размерами 14х31 мм, которое инфильтрировало миокард на протяжении 9 мм (рис. 2а). С 14 января 2020 г. начата терапия по протоколу ОЛЛ-2016. В процессе проведения терапии зарегистрированы 2 эпизода фибрилляции предсердий 20 и 24 января 2020 года. ЧСС достигала 180 в минуту. Синусовый ритм был восстановлен добавлением к терапии антиаритмических препаратов. При выполнении контрольных исследований отмечалось сокращение размеров опухоли. По данным магнитно-резонансной томографии от 1 декабря 2021 г. отмечалась полная регрессия ранее выявляемых увеличенных парааортальных лимфатических узлов, уменьшение размеров медиастинального опухолевого образования до 6х37 мм (рис. 1б), опухолевого образования по заднебоковой стенке левого желудочка до 4х19 мм, восстановление физиологического постконтрастного усиления от миокарда и формирование спайки (рис. 2б).

Заключение. Магнитно-резонансная томография с применением модифицированного протокола сканирования

грудной полости, средостения, миокарда с контрастным усилением позволяет определить объем опухолевого поражения, степень вовлеченности в процесс анатомических структур средостения, сердца, проводить мониторинг изменений на различных этапах терапии, фиксировать остаточные изменения.

На рисунке 1 стрелочками отмечена опухоль, вовлекающая в процесс стенку правого предсердия, и полная регрессия опухоли через 11 месяцев.

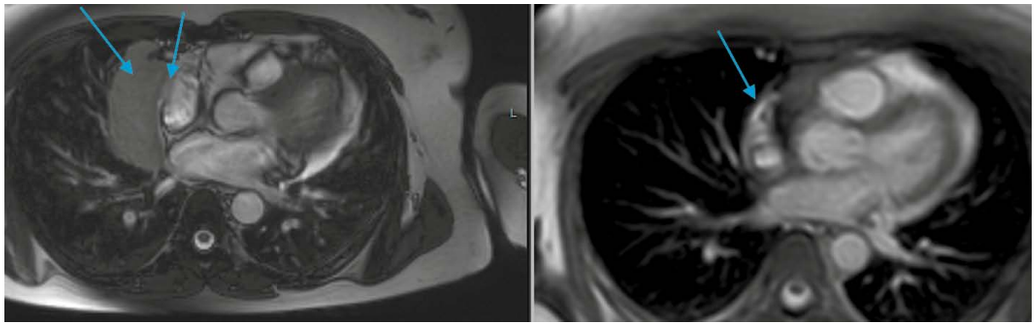


Рис. 1. МРТ средостения в аксиальной проекции: а) стрелками отмечены медиастинальная опухоль и участок измененной стенки правого предсердия (МРТ от 25 января 2021 г.); б) полная регрессия опухоли (не визуализируется на МРТ от 1 декабря 2021 г.)

На рисунке 2 (а) стрелочками показана опухоль, инфильтрирующая перикард и левый желудочек; на рисунке (б) — значительное сокращение размеров опухоли в области задней стенки миокарда левого желудочка, формирование спайки.

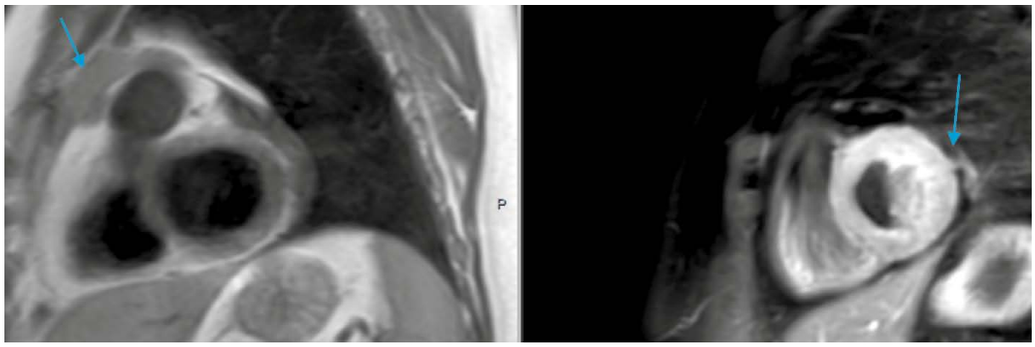


Рис. 2. МРТ по короткой оси сердца: а) до начала терапии 25 января 2021 г.; б) через 11 месяцев 1 декабря 2021 г.

ОРГАНИЗАТОРЫ ОБЪЕДИНЕННОГО VI КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ РОССИИ И III КОНГРЕССА ТРАНСФУЗИОЛОГОВ РОССИИ:

Министерство здравоохранения Российской Федерации

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ

Национальное гематологическое общество

НАЦИОНАЛЬНОЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

Национальное общество детских гематологов и онкологов

НОДГО

Общие усилия во благо детей!

Российское общество онкогематологов

ROHS

Russian Oncohematology Society

Ассоциация онкологов России

АОР | Ассоциация Онкологов России

Совет Национального гематологического общества по трансфузиологии

СОВЕТ НГО ПО ТРАНСФУЗИОЛОГИИ

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР ОБЪЕДИНЕННОГО VI КОНГРЕССА ГЕМАТОЛОГОВ РОССИИ И III КОНГРЕССА ТРАНСФУЗИОЛОГОВ РОССИИ

MODUS AGENDI

[СПОСОБ ДЕЙСТВИЯ]

СПОНСОРЫ КОНГРЕССА

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ СПОНСОР

Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson

ПЛАТИНОВЫЕ

AstraZeneca

Roche

ЗОЛОТЫЕ

astellas

Bristol Myers Squibb™

СЕРЕБРЯНЫЕ

abbvie

VIFOR PHARMA

TERUMO

ЛАБТРОНИКА

БРОНЗОВЫЕ

Generium
Pharmaceutical

Фармстандарт

СПОНСОРЫ СТЕНДОВЫХ ДОКЛАДОВ КОНГРЕССА

astellas

BIOCAD
Biotechnology Company

CSL Behring
Biotherapies for Life™

РАФАРМА

СПОНСОРЫ ОТДЕЛЬНЫХ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ КОНГРЕССА

Р-ФАРМ
Инновационные технологии здоровья

sobi
rare strength

СПОНСОРЫ КОНГРЕССА

Roche
Diagnostics

сотекс

ACTA

MIRUS
MEDICAL

aspen

ISSN 0234-5730
9 770234 573007